

Mainz 1973

J. Heckmann

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. R. Frey) und
der Abteilung für Anaesthesiologie des
Sportkrankenhauses Hellersen
(Chefarzt: Dr. R. Droh)

Die zentral wirkenden Muskelrelaxantien

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz, den
Medizinischen Fakultät
in 2026

vorgelegt von

Jörg Speckmann

aus Mittweida / Sa.

M a i n z 1973



Fachbereichsdekan: Professor Dr. R. Wolf

Referent: Professor Dr. R. Frey

Korreferent: Professor Dr. Dr. H. Scheunemann

Inhaltsverzeichnis

=====

- A) Einleitung
 - I Historisches
 - II Morphologie und Funktion zentralnervöser Elemente
 - 1.) Ultrastruktur und Physiologie des Neurons
 - 2.) Ultrastruktur und Physiologie zentraler Synapsen
 - III Morphologie und Funktion muskulärer Elemente
 - 1.) Ultrastruktur und Funktion der quergestreiften Skelettmuskelfaser
 - 2.) Ultrastruktur und Physiologie der motorischen Endplatte
 - 3.) Ultrastruktur und Physiologie der Muskelspindel
 - IV Die Regulation des Muskeltonus der quergestreiften Muskulatur
 - V Pathophysiologie des Muskeltonus
- B) I Übersicht über die zentralen Muskelrelaxantien
- II Pharmakologische und klinische Prüfungsmethoden der zentralen Muskelrelaxantien
- III Glyzerinderivate (Propandiole)
 - a) Phenylsubstituierte Propandiole
 - 1. Mephenesin, 2. Guajakolglyzerinäther
 - b) Carbamatderivate der phenylsubstituierten Propandiole
 - 1. Mephenesincarbamat, 2. Methocarbamol,
 - 3. Styramat, 4. Phenprobamat
 - c) Dicarbamatderivate des Propandiols
 - 1. Meprobamat, 2. Carisoprodol, 3. Tybamat
- IV Benzazolderivate (Benzoxazolderivate)
 - 1. Zoxazolamin, 2. Chlorzoxazon
- V Muskelrelaxantien verschiedener Stoffgruppen
 - 1. Chlormezanon, 2. "Quiloflex"
- VI Benzodiazepinderivate
 - 1. Chlordiazepoxyd, 2. Diazepam
- C) Diskussion
- D) Schluß und Literaturverzeichnis

A) Einleitung
=====

I Historisches

Unter dem Begriff der Muskelrelaxation (Muskelerschaffung) versteht man allgemein eine Verminderung des Muskeltonus der willkürlich innervierten Muskulatur - 81. Physiologisch erfolgt eine Erschlaffung der Skelettmuskulatur mit dem Eintritt des Schlafes, wobei durch eine Aktivitätsverminderung der Formatio reticularis, die eine zentrale Stellung in der Regulierung des Muskeltonus einnimmt (s. Teil A, IV), der Muskeltonus gesenkt wird - 258.

Eine pharmakologische Beeinflussung des Muskeltonus ist immer dann von Interesse, wenn es gilt, eine unerwünschte oder exzessive Aktivität der Skelettmuskulatur zu beseitigen, z.B.: zur Vermeidung reflektorisch erhöhter Muskelspannung während operativer Vorgänge und zum Erreichen einer Muskelrelaxation nicht durch zu hohe Narkotikagaben, zur Unterdrückung der allgemein gesteigerten Muskelaktivität bei Rigidität oder Spastizität als Symptome verschiedener neurologischer Störungen, zur Verhinderung möglicher Knochenfrakturen während eines Krampfanfalles oder zur Behandlung von Vergiftungen (Strychnin) und Krankheiten (Tetanus, Epilepsie), die mit erhöhter motorischer Aktivität einhergehen - 184, 265. Entsprechend diesem Indikationsgebiet sind Muskelrelaxantien somit nach SMITH (1965) als solche Substanzen zu verstehen, die sowohl eine Abnahme der Kraft und Bewegungsfähigkeit der Muskulatur unter normalen Umständen, als auch eine Unterdrückung muskulärer Hyperaktivität herbeizuführen vermögen.

Geschichtlich läßt sich das Phänomen der Muskelrelaxation auf das schon vor Jahrhunderten von südamerikanischen Indianern des Amazonasgebietes angewandte Pfeilgift

Curare zurückverfolgen, das ein Gemisch von Alkaloiden aus Strychnos- und Chondodendronarten darstellt. Schon bald erkannte man, nachdem sowohl durch Walter Raleigh als auch durch andere Forscher und Botaniker dieses Curare am Ende des 16. Jahrhunderts in Europa bekannt wurde, daß der Tod der Tiere, die die Indianer zur Deckung ihres Nahrungsbedarfs mit Hilfe dieses Pfeilgiftes erlegten, auf eine Lähmung der Skelettmuskulatur und damit auch der Atemmuskulatur zurückzuführen war - 177. Dennoch blieb diese erste muskeler schlaffende und -lähmende Substanz für lange Zeit eine "unerforschte Kuriosität" - 92.

Erst über 200 Jahre später berichtete um 1811 Benjamin Brodie von Untersuchungen über Curare und etwas später benutzte der französische Physiologe Magendie dieses Mittel, um für seine Experimente die Muskelatur von Hunden zu paralysieren. Sein Schüler Claude Bernard konnte in einer Reihe von Studien zwischen 1850 und 1856 zeigen, daß Curare, obwohl es bei Erregung eines motorischen Nerven eine Kontraktion des zugehörigen Muskels blockiert, weder die Nervenleitung noch die Eigenerregbarkeit des Muskels unterbricht - 92, 177. Diese Experimente sollen letztlich die Grundlage für Willy Kuehne's Konzept einer motorischen Endplatte und später für Otto Loewi's Arbeiten über das Acetylcholin und die moderne chemische Theorie der Transmission des Nervenimpulses gewesen sein - 92.

Da bei jeder motorischen Aktion das komplexe Nervensystem in seiner Gesamtheit beteiligt ist, läßt sich annehmen, daß eine Muskelrelaxation nicht nur der Pharmakonwirkung auf eine spezifische Struktur des motorischen Systems zuzuschreiben ist, sondern auch durch eine Beeinflussung mehrerer Strukturen des peripheren und zentralen Nerven-

systems möglich ist, wobei man einen Angriffspunkt nicht notwendigerweise am motorischen System annehmen muß. -265
Bis zur heutigen Zeit sind eine große Anzahl von Pharmaka mit muskelrelaxierenden Eigenschaften entwickelt worden, die sowohl von natürlichen Produkten abgeleitet, als auch synthetisiert wurden und nach ihrem chemischen Aufbau recht unterschiedlichen Stoffgruppen angehören. Nach ihrem Angriffspunkt lassen sich die zwei Hauptgruppen unterscheiden: peripher wirksame und zentralwirksame Muskelrelaxantien - 184.

Bei der ersten Gruppe wird die Überleitung der Nervenimpulse auf den Muskel an der motorischen Endplatte, einer Sonderform der nervösen Synapse, verhindert. Eine Hemmung kann auf zweierlei Weise erfolgen (s. auch Teil A, III, 2):

1. durch Pharmaka, die die Transmittersubstanz vom Rezeptor an der postsynaptischen Membran verdrängen (kompetitive Hemmung), so daß eine Depolarisation und damit eine Übertragung der motorischen Impulse verhindert wird, (d- Tubocuravin, Dimethyltubocuravin, Gallamin, Toxiferin)
2. durch transmitterähnliche Substanzen (Dekamethonium, Succinylcholin), die jedoch langsamer abgebaut werden und somit eine Dauerdepolarisation der Endplattenmembran bewirken, so daß motorische Impulse auf ein unerregbares Medium stoßen - 184.

In der Gruppe der zentral wirksamen Muskelrelaxantien kommt es zur Verminderung des Muskeltonus und somit zur Muskeler schlaffung durch alleinige oder gleichzeitige Beeinflussung spinaler und supraspinaler Strukturen. Anhand der Literatur will die vorliegende Arbeit eine Übersicht über die in dieser Gruppe zusammengefaßten Stoffe geben und sie entsprechend der pharmakologischen und klinischen Befunde in ihren Wirkungen, Wirkorten und Wirkungsmechanismen untereinander differenzieren.

Um eine möglichst deutliche Vorstellung von der Wirkungsweise der zentralen Muskelrelaxantien geben zu können, sollen im ersten Teil der Arbeit die an der Regulierung des Muskeltonus beteiligten nervösen und muskulären Elemente wie Nervenfasern, zentrale Synapse, periphere Synapse (motorische Endplatte), Muskelfaser und Muskelspindel in ihrem anatomisch-mikroskopischen Bau sowie in ihrer Funktion beschrieben werden. Ihr Zusammenspiel über spinale Reflexmechanismen und deren Beeinflussung durch spinale und supraspinale Bahnungs- und Hemmungssysteme soll weiterhin eine Vorstellung der Regulierung des Muskeltonus sowie seiner möglichen pathophysiologischen Störungen geben.

II Morphologie und Funktion zentralnervöser Elemente

Dem Nervengewebe fällt eine der Grundeigenschaften des lebenden Organismus zu: die Erregbarkeit durch Reize sowie die Erregungsleitung und Erregungsverteilung nach dem Konvergenz- und Divergenzprinzip - 258. Diese Aufgabe wird nach der Neuronenlehre von Cajal durch Neurone erfüllt, die für sich eine genetische, morphologische, trophische und funktionelle Einheit bilden und über Synapsen miteinander in Verbindung stehen - 160. Neurone (s. Abb. 1), d.h. Nervenzellen mit ihren Fortsätzen

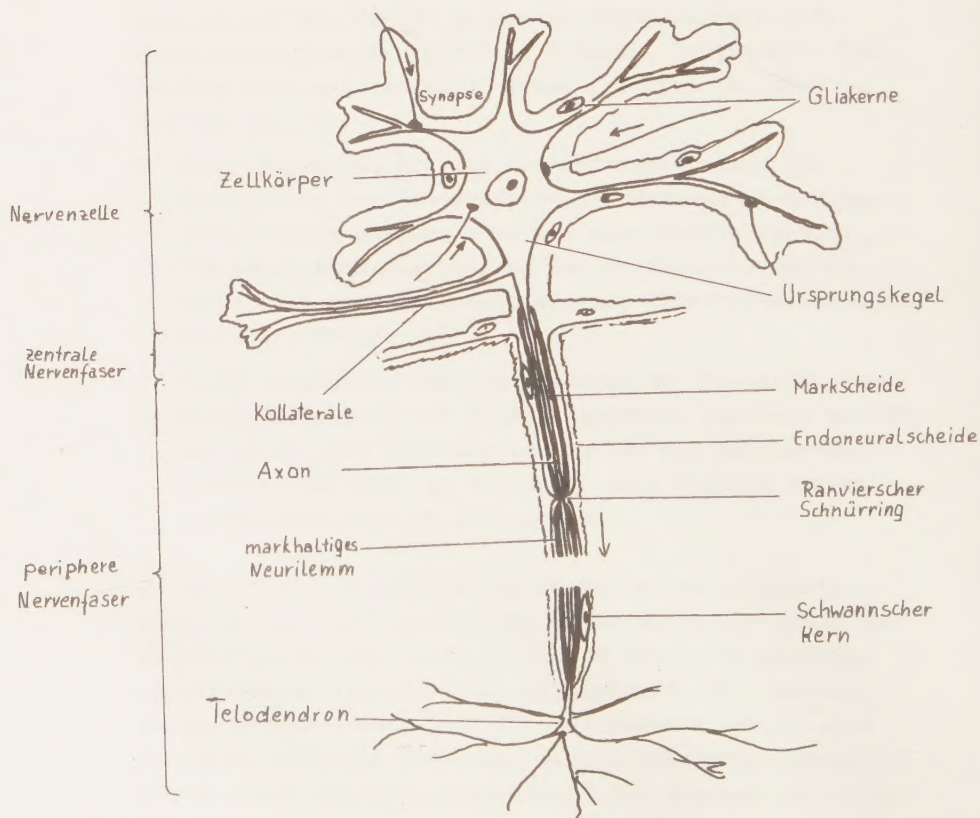


Abb. 1:
Schematische Darstellung einer Nervenzelle (spinales Motoneuron) mit ihren Fortsätzen und zentralen (synaptischen) Kontaktstellen

(Neurit, Dendriten, Kollateralen, Telodendronen) und die sie stützende, ernährende und isolierende Neuroglia entwickeln sich aus dem ektodermalen Medullarepithel und sind funktionell miteinander auf das engste verknüpft - 15, 49, 311.

1. Ultrastruktur und Physiologie des Neurons

Die Nervenzellen liegen in der grauen Substanz des ZNS, in den Sinnesorganen, in den Ganglien des peripheren Nervensystems und in manchen Organen. Ihre Größe wechselt von 4 μ (kleine Körnerzellen des Kleinhirns) bis über 130 μ (Betzsche Riesenzellen) - 15. Wie Abbildung 2 zeigt, ist ihre Form von der Anzahl der Neuriten und Dendriten abhängig, so daß multipolare, bipolare, unipolare und pseudounipolare Nervenzellen unterschieden werden - 311.

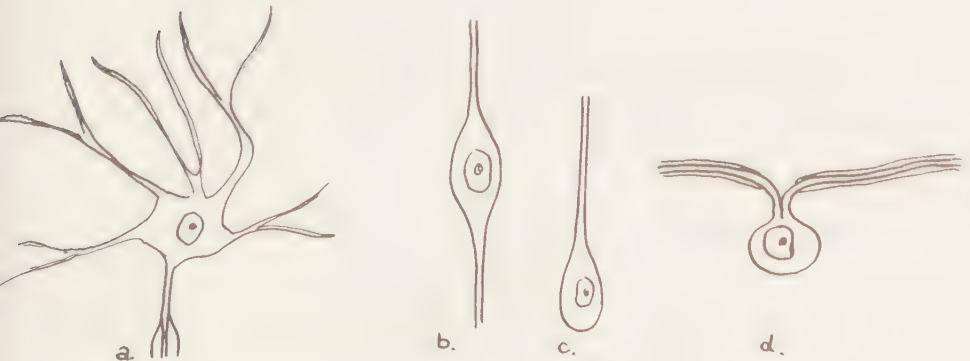


Abb. 2:
Schematische Darstellung verschiedener Formen von Nervenzellen: a) multipolare, b) bipolare, c) unipolare, d) pseudounipolare Nervenzelle

Der kernhaltige Zellabschnitt (Perikaryon) besitzt in der Regel einen voluminösen, chromatinarmen Zellkern,

der reich an Zellsaft ist, und ein oder mehrere Nucleoli. Das Neuroplasma ist reich an Mitochondrien (Neurosomen) und enthält einen klar ausgeprägten Golgi-Apparat - 15, 311. Durch basische Färbemethoden mit Thionin und Tolluidinblau tritt das Ergastoplasma in Form basophiler, körniger oder scholliger Gebilde, den Nissl-Schollen, entgegen. Elektronenoptisch zeigte sich, daß das gitterförmige plasmatische Lamellensystem der Nissl-Schollen reichlich von RNS-Granula durchsetzt wird, denen in Zusammenarbeit mit dem Nucleolus eine Rolle in der Eiweißsynthese zuerkannt wird - 311.

Bei Silberimprägnation durch AgNO_3 treten im Zelleib Neurofibrillen hervor, die auch in vivo existent sein sollen - 311. Im Elektronenmikroskop zeigen sie sich als Proteinfilamente mit einem Durchmesser von ca. $100\text{\AA}$ teils in Gestalt dichter Netzwerke, teils in Bündeln parallel laufend - 15. Auch die Dendriten als kurze zytoplasmatische Ausläufer des Zelleibes, von grundsätzlich gleichem Aufbau wie dieser, werden von den schwach doppelbrechenden Neurofibrillen durchzogen (Abb. 3).



Abb. 3:
Neurofibrillen einer motorischen Vorder-
hornzelle nach Silberimprägnation (nach
APPEL, 1967)

Die Nervenfaser, die als Hauptfortsatz mit einem Ursprungskegel aus dem Perikaryon hervorgeht, setzt sich aus dem Achsenzylinder (Axon) und der Markscheide (Myelinscheide) zusammen (s. Abb. 1, S. 5). In ihrem Neurokeratingerüst sind verschiedene Lipide eingelagert: Cerebroside, Cholesterin und Phosphatide - 15,311.

Der Achsenzylinder wird umgeben vom Axolemm, einer Doppelmembran aus jeweils 110Å dicken Schichten und einem ungefähr 100Å weiten Spalt - 283. Das Axolemm entspricht dem Plasmalemm des Perikaryon und besitzt eine funktionelle Bedeutung durch die Möglichkeit seiner Permeabilitätsänderung. Parallel angeordnete, längsgerichtete Neurofibrillen von 10-30 m μ Dicke durchziehen das Axoplasma, das neben zahlreichen Mitochondrien auch ein endoplasmatisches Retikulum enthält, - 15, 311.

Die myelinartige Hülle der markhaltigen peripheren Nervenfasern ist eine Bildung der Schwannschen Zellen, die Axon und Markhülle als Neurilemm umgeben - 15, 49. Eine schematische Darstellung gibt Abbildung 4.

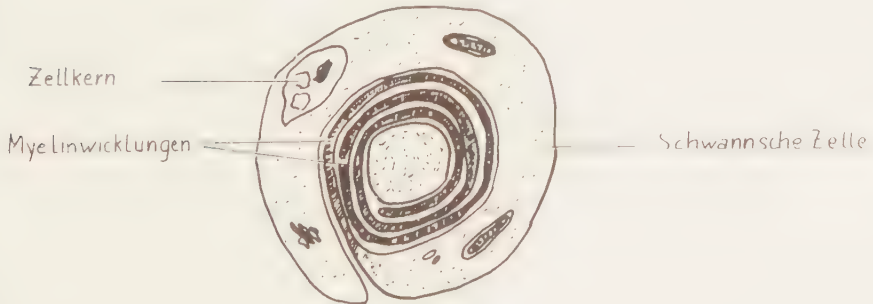


Abb. 4:
Querschnitt einer Nervenfaser mit Umwicklungen
durch die Schwannsche Zelle

Elektronenoptisch zeigt sich, wie Abbildung 4 skizziert, ein lamellärer, spiralförmiger Aufbau des Myelinmantels, der entwicklungsgeschichtlich als Umwicklung des Axon durch die Schwannschen Zellen verstanden wird - 15, 49, 119, 311. Die miteinander verhafteten Plasmamembranen der Schwannschen Zellen bilden hierbei das Mesaxon. Polarisationsoptische Ergebnisse zeigen eine Gliederung der Markscheide in Lagen von Lipoidmolekülen und Proteinmolekülen auf, wobei die Lipoidschichten dem Mesaxon, die Proteinschichten dem Zytoplasma der Schwannschen Zellen entsprechen soll - 15, 119.

Die Ranvierschen Schnürringe unterbrechen die Markscheide in einem regelmäßigen Abstand von ca. 1 mm. Auf diese Weise werden interannuläre Segmente gebildet, denen jeweils eine Schwannsche Zelle mit Kern zugeordnet ist - 15. Wie elektronenmikroskopische Untersuchungen von Robertson (zitiert bei STÖHR, 1963) verdeutlicht haben, wird der Achsenzylinder an den Einschnürrungen nur vom Axolemm sowie von fingerförmigen Zytoplasmaausläufern der Schwannschen Zellen und von einer Endoneuralscheide (Gitterfaserscheide) bedeckt.

Peripherische markarme Nervenfasern ($4 - 12 \mu$) besitzen elektronenmikroskopisch nur eine schwach ausgebildete Markscheide wie z.B. der Sympathicus - 15. Sie sind meist polyaxonal und liegen eingebettet im Zytoplasma der Schwannschen Zellen, das sie durchziehen. Zentrale markhaltige Nervenfasern besitzen weder ein Neurilemm noch eine Endoneuralscheide und kaum Schnürringe. Ihre Markscheide soll von Oligodendrogliazellen gebildet werden - 311. Zentrale marklose Nervenfasern ($0,3 - 1,3 \mu$) bestehen nur aus dem Achsenzylinder und kommen am Anfang und Ende von Neuronen vor - 15, 311.

Physiologie des Axons

Die Erkenntnis, daß die an den Neuriten gebundene Erregungsausbreitung einen elektrischen Vorgang darstellt, läßt sich auf die Entdeckung Galvanis im Jahre 1786 zurückführen, der zeigen konnte, daß Nerven- und Muskelaktionen von elektrischen Strömen begleitet werden - 160.

Mittels Mikroelektroden und einer Verstärkeranordnung zeigt das Faserinnere beim unerregten Nerven einen Potentialsprung von 50-80 mV gegenüber der Oberfläche der Nervenfasern. Diese Potentialdifferenz wird als Ruhepotential bezeichnet, das durchschnittlich mit 70 mV angegeben wird. Messungen der Elektrolytkonzentrationen am Tintenfischaxon verdeutlichen (s. Abb. 5), daß das Innere des Axons eine hohe Konzentration an Kaliumionen, eine niedrige an Chlor- und Natriumionen besitzt, während außerhalb die Chlor- und Natriumionenkonzentration größer ist - 160, 202, 258, 272.

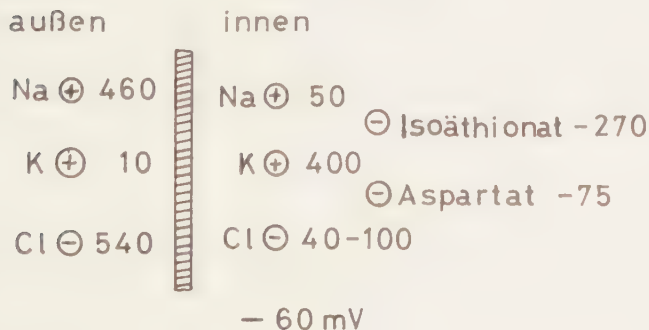


Abb. 5:
Elektrolytkonzentrationen (mMol/l) und Potentialdifferenz über einer Zellmembran des Tintenfischaxons (nach Daten von Katz, 1971)

Da die unterschiedlichen Ionenkonzentrationen das Betreiben haben, sich anzugleichen, jedoch das Axolemm als semipermeable Membran im unerregten Zustand für Natriumionen eine unpassierbare Barriere darstellt, für Kaliumionen hingegen relativ gut permeabel ist, hätten nur diese die Möglichkeit, entsprechend ihrem Konzentrationsgefälle zu diffundieren - 160, 272. Der Ausgleich wird durch nicht diffussible Anionen in Form von Eiweißen und Aminosäuren im Innern der Nervenfaserverhindert, die die Kaliumionen bei ihrem Durchtritt durch die Membran elektrostatisch festhalten, so daß deren Außenseite eine positive Ladung annimmt, während das Faserinnere eine negative Ladung erhält - 272. Die so entstandene Potentialdifferenz, die eine weitere Diffusion von Kaliumionen erschwert und einen Gleichgewichtszustand zwischen ein- und austretenden Kaliumionen darstellt, wird als Ruhepotential verstanden - 272.

Bei Erregung der Nervenfasern wird an der Membran ein Aktionspotential von 120-140 mV registriert, das nach der Ionentheorie der Erregung von Hodgkin, Huxley und Katz Ausdruck eines Natriumdifusionspotentials ist - 271. Mit Hilfe der Voltage-Clamp-Technik kann der Natrium-Nettoeinstrom und der Kalium-Nettoausstrom unabhängig voneinander gemessen und eine Deutung der einzelnen Phasen des Aktionspotentialverlaufes gegeben werden (s. Abbildung 6):

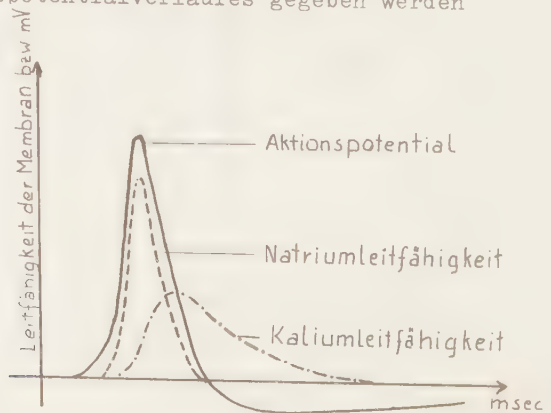


Abb. 6:

Änderung der Natrium- und Kaliumleitfähigkeit während eines Aktionspotentials

1. Phase:

Da die Permeabilität der Membran für die verschiedenen Ionen von der Höhe des Membranpotentials abhängt, bewirkt eine Depolarisation durch Erregung eine Erhöhung besonders der Natrium- und Kaliumpermeabilität. Der Natriumeinstrom setzt seinerseits die Depolarisation fort, die einen weiteren Anstieg der Natriumpermeabilität hervorruft. Durch eine derartige autoregenerative Rückkopplung verstärken sich die Prozesse von selbst, die zu einem explosionsartig anwachsenden Natriumeinstrom führen und ein Spitzenpotential mit Potentialumkehr von $+ 40 - + 50$ mV hervorrufen.

2. Phase:

Nach dem raschen Potentialanstieg erfolgt eine kurze Phase des schnellen Rückganges der Potentialumkehr, die ca. $0,3$ msec nach Beginn des Aktionspotentials beendet ist. Während der 1. und der 2. Phase ist die Nervenfaser gegenüber weiteren Erregungen refraktär.

3. Phase:

In dieser der relativen Refraktärzeit entsprechenden Phase wirkt sich die gleichzeitig mit dem Natriumeinstrom beginnende, jedoch langsamer zunehmende Kaliumpermeabilität aus: es kommt zu einem langsameren Rückgang auf den Ruhewert (negatives Nachpotential), der dann aber noch geringfügig um $5 - 10$ mV für ca. 70 msec unterschritten wird (positives Nachpotential) - $119, 160, 201, 202, 258, 272$.

Solange jedoch der Einstrom von Natriumionen geringer ist als der Ausstrom von Kaliumionen, kann sich die Membran wieder repolarisieren. Es bildet sich kein Aktionspotential aus, sondern es kommt nur mehr oder weniger zu einer Lokalerregung (lokale Antwort).

Erst wenn eine kritische Membrandepolarisation, das Schwellenpotential, erreicht ist, bei der der Natrium-auswärtsstrom die Intensität des Kaliumausstromes erreicht hat, entsteht ein Aktionspotential, das dem Alles-oder-nichts-Gesetz gehorcht - 160, 202, 272.

Den Mechanismus der Permeabilitätsänderung der Membran versuchen zwei Theorien zu erklären: die Porentheorie und die Carrier-System-Theorie. Die Porentheorie beschreibt einen passiven Ionentransport entlang eines bestehenden chemischen Gradienten, der durch eine Weiterstellung von Membranporen unter Mitwirkung einer chemischen Aktionssubstanz (vielleicht Acetylcholin) möglich sein soll, so daß auch das im Umfang 1,5 mal größere, hydratisierte Natriumion die Membran passieren kann. Die verschiedenen Poren für Natrium- und Kaliumionen erklären hingegen nicht den langsamer beginnenden Kaliumausstrom, so daß für den schnellen Natriumeinstrom ein spezielles Natrium-Transportsystem, das Carrier-System postuliert wird, über dessen chemische Natur jedoch keine konkreten Angaben vorliegen - 201, 258, 272.

Einen wichtigen Kofaktor für die Permeabilitätssteigerung der Membran stellen die Calciumionen dar, von deren Konzentration die Höhe des Aktionspotentials proportional abhängig sein soll. Narkotika und Anaesthetika beeinflussen oder verhindern je nach Art und Dosis eine Permeabilitätsänderung und können somit ein Aktionspotential unterdrücken - 202, 258. Im Gegensatz zum passiven Ionentransport beim Aktionspotential erfordert der Rückstrom der Natriumionen ins Äußere, der der Kaliumionen ins innere Medium der Nervenfaser sowie die Aufrechterhaltung ihrer dortigen Konzentrationen während des Ruhepotentials einen aktiven, energieverbrauchenden Prozeß.

Dieser aktive Ionentransport wird nach einem hypothetischen Modell von HODKIN und KEYNES (1955) von einer Natriumpumpe durchgeführt, die gleichzeitig über einen ATP-ADP-Zyklus mit einer Kaliumpumpe gekoppelt sein kann.

Die Ausbreitung der Erregung erfolgt in der marklosen Nervenfaser, wie in Abbildung 7a dargestellt, entsprechend der Strömchentheorie von Hermann kontinuierlich. Eine erregte Stelle ist gegenüber der benachbarten unerregten negativ. Es entsteht ein lokaler Stromfluß im Innenleiter von der erregten zur unerregten Stelle, die dadurch ihrerseits depolarisiert wird. So kommt es zu einer neuen Erregung sowie zu einem erneuten Stromfluß, wodurch eine kontinuierliche Erregungsleitung gewährleistet wird - 119.

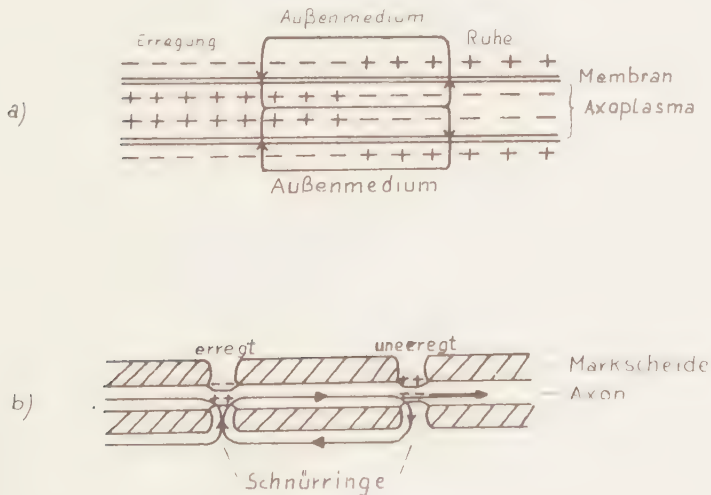


Abb. 7:
Erregungsausbreitung a) in einer markarmen Nerven-
faser (Strömchentheorie) und b) in einer markhalti-
gen Nervenfasern (saltatorische Erregungsausbreitung)
(modifiziert nach STÄMPFLI, 1971)

Für den markhaltigen Nerven gilt die Theorie der saltatorischen Erregungsleitung (s. Abbildung 7 b, S. 14). Die Myelinscheide bewirkt mit ihrem hohen elektrischen Widerstand und der kleinen Kapazität, daß die lokalen Ströme erst am nächsten Ranvierschen Schnürring austreten können. Hier entsteht durch die Depolarisation nach 0,1 msec eine erneute Erregung - 119, 272.

2. Ultrastruktur und Physiologie zentraler Synapsen

Als Synapsen werden alle Kontaktstellen bezeichnet, die ein Neuron mit einem Neuron (axosomatische Synapsen), einem Dendriten (axodendritische Synapsen) einem Axon (axoaxonale Synapsen) oder einem Effektor (Muskel oder Drüsenorgan) verbinden (s. Abbildung 8). Cajal hat elf verschiedene Typen an intrazentralen Synapsen beschrieben, von denen die bekanntesten die Held-Auerbachschen Endknöpfe der motorischen Vorderhornzelle sind - 155. Bis zu zwei Drittel ihrer Oberfläche ist eine solche Vorderhornzelle mit im Durchschnitt 1 μ großen synaptischen Endformationen bedeckt, so daß schon morphologisch ihre integrative Bedeutung hervorgehoben wird - 119.

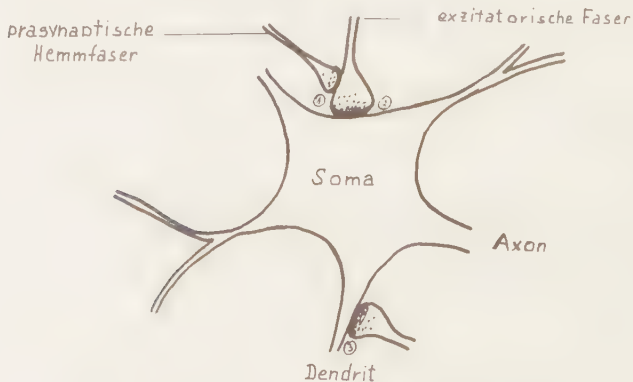


Abb. 8:
Arten der synaptischen Endigungen an einem Neuron: 1) axoaxonale S., 2) axosomatische S., 3) axodendritische S.

Elektronenoptisch werden an der Kontaktstelle eine optisch dichtere, dickere, fein granulierte präsynaptische und postsynaptische Membran beschrieben, die einen optisch helleren, etwa 100 - 200 Å breiten synaptischen Spaltraum begrenzen - 4, 119. Die chemische Natur des im Synapsenspalt gelegenen Materials ist noch weitgehend unbekannt. Neuere Untersuchungen stützen die Ansicht einer interzellulären Verbindungs- und Kittsubstanz aus einem hochhydrierten Mucopolysaccharid-Protein-Komplex - 153.

Ein konstanter, charakteristischer Anteil des präsynaptischen Axoplasmas sind die synaptischen Bläschen (Vesikel) von 200 - 600 Å Durchmesser, denen eine Doppelmembran zu eigen ist - 119. Wie aus bisherigen Ultrazentrifugaten identifiziert wurde, enthalten sie Acetylcholin oder andere chemische Überträgersubstanzen (Noradrenalin, Gamma-Aminobuttersäure, möglicherweise auch 5-Hydroxytryptamin) - 49, 150. Besonders gehäuft kommen die Vesikel an den "aktiven Stellen" der Synapsen vor, während das postsynaptische Zytoplasma keine Bläschen besitzt - 274.

Die Endknöpfe sind zudem reich an Mitochondrien, die auch postsynaptisch gefunden werden. Elektronenoptisch wurde weiterhin das Vorkommen von vereinzelt Golgi-Komplexen und Stachelsaumbläschen (Mikropinosomen) registriert - 6, 119, 274. Aus dem präsynaptischen Golgi-Komplex sollen durch Knospung und Abschnürung die Vesikel hervorgehen - 274. Die Mikropinosomen sind nach ANDRES (1964) Ausdruck einer zytopenematischen Tätigkeit (Mikropinozytose) der präsynaptischen Zellmembran, die 1 µ tiefe und 700 - 800 Å weite kryptenförmige Einstülpungen ausbildet, die sich nachfolgend abschnüren und dann als Stachelsaumbläschen präsynaptisch auftreten (s. Abbildung 9, S. 17).

Möglicherweise enthalten sie Abbauprodukte, bzw. Rohstoffe der Transmittersubstanzen, die zu deren Resynthese zum Golgi-Apparat zurückgeführt werden können - 6.

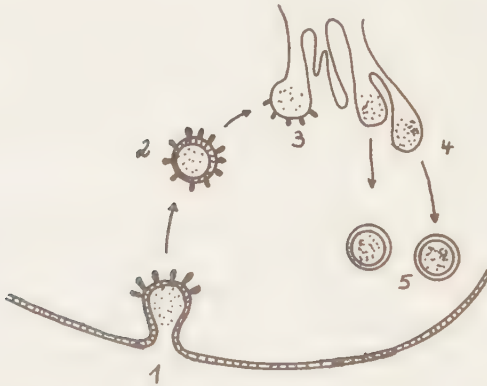


Abb. 9:
Schematische Darstellung eines nach ANDRES (1964) hypotetischen Transmitterstoffwechsels im Bereich von synaptischen Endigungen: 1=Einstülpung der präsynaptischen Membran (Mikropinozytose) mit Transmitterabbauprodukten aus dem synaptischen Spalt, 2=Stachelsaumbläschen (Mikropinosom), 3=Resynthese des Transmitters aus den Abbauprodukten im präsynaptischen Golgikomplex, 4=Abschnürungen aus dem Golgikomplex, 5=präsynaptische Vesikel

Acetylcholinesterase ließ sich mittels Cholinesterase-reaktion an cholinergischen Synapsen größtenteils intrazellulär nachweisen, und zwar in den Zytoplasmasäumen, die der präsynaptischen und postsynaptischen Zellmembran unmittelbar angrenzen - 186. Nur ein höchst geringer Anteil wurde extrazellulär im synaptischen Spalt gefunden.

Physiologie zentraler Synapsen

Die zentralen Synapsen stehen im Dienste der inter-neuronalen Erregungsübertragung. Die Impulse, die die Neuronenmembran entweder über axosomatische oder axodendritische Synapsen erreichen (s. Abbildung 8, S. 15), rufen erst nach einer Latenzzeit von 0,6 msec ein postsynaptisches Potential hervor, das sich exzitatorisch oder inhibitorisch auswirken kann. Aufgrund dieser Latenzzeit nimmt man an, daß neben elektrischen Vorgängen auch biochemische Prozesse für die Erregungsübertragung verantwortlich sind - 39, 78, 114, 119.

a) Die elektrischen Vorgänge an der zentralen Synapse: Wird die postsynaptische Membran depolarisiert, so entsteht ein lokales, nicht fortgeleitetes Potential, das exzitatorische postsynaptische Potential (EPSP), das durch elektrotonische Ausbreitung über der gesamten Somamembran nachweisbar ist - 119. Das EPSP zeigt eine Verlaufs-dauer von ungefähr 10 msec, das sich, wie in Abbildung 10 dargestellt ist, in einen schnellen, 1 msec dauernden Anstieg und einen langsamen, exponentiell abfallenden Anteil gliedert - 39, 78, 119, 160.

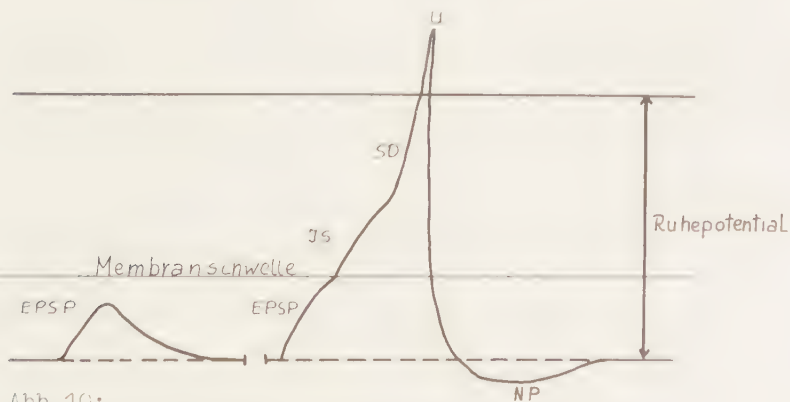


Abb 10:
Darstellung eines exzitatorischen postsynaptischen Potentials (EPSP) vor und nach Erreichen der Membranschwelle; IS=Initialsegment, SD=Soma-Dendriten-Membran, U=Umpolarisation, NP=Nachpotential

Die Höhe des EPSP hängt von der Stärke des präsynaptischen Nervenimpulses ab. Erreicht die Depolarisation die Nähe von 10 mV, so erfolgt die Auslösung eines Aktionspotentials von 100 - 110 mV. Die fortgeleiteten Aktionspotentiale starten meist vom markarmen Initialsegment (IS) des Neuriten, das die niedrigste Schwelle besitzt und greifen dann auf die Soma- und Dendritenmembran (SD-Komponente des Aktionspotentials) über - 119, 160. An das Spitzenpotential schließt sich eine Phase der postexzitatorischen Hyperpolarisation von ca. 5 mV (negatives Nachpotential) an, die bis zum vollständigen Abklingen 100 msec dauern kann - 160. Da das einzelne EPSP unterschwellig ist, erfolgt die zum Entstehen eines Aktionspotentials notwendige Depolarisation der Somamembran nur durch räumliche und zeitliche Summation mehrerer EPSP.

b) Biochemische Prozesse der Erregungsübertragung:

Verantwortlich für die Elektrogenese des EPSP ist eine Permeabilitätsänderung der postsynaptischen Membran besonders für Natrium- und Kaliumionen, die einer aus den präsynaptischen Vesikeln freigesetzten Transmittersubstanz zugeschrieben wird. Acetylcholin, Adrenalin, Noradrenalin, 5-Hydroxytryptamin sowie Gamma-Aminobuttersäure wurden bisher als wichtige Überträgersubstanzen an zentralen Synapsen identifiziert, wobei dem cholinergen Transmittersystem mit Acetylcholin als Transmittersubstanz die Hauptrolle zuerkannt wird - 78, 114, 119, 160. Nach Untersuchungen von HORNYKIEWICZ (1968) besitzen innerhalb des Zentralnervensystems die Vorderhornzellen des Rückenmarks, die motorischen Kerne der Hirnnerven und der Nucleus caudatus die größte Aktivität an Cholinacetylase, dem acetylcholinsynthetisierenden Enzym.

Man nimmt an, daß die Rolle des Acetylcholin an den interneuronalen Synapsen der an den myoneuralen entspricht - 119, 160. Das Acetylcholin lagert in inaktiver Form im proximalen Teil des Endknopfes, nur ein geringer Teil ist in der Nähe der präsynaptischen Membran aktiviert und steht mit dieser in Kontakt (s. Abbildung 11).

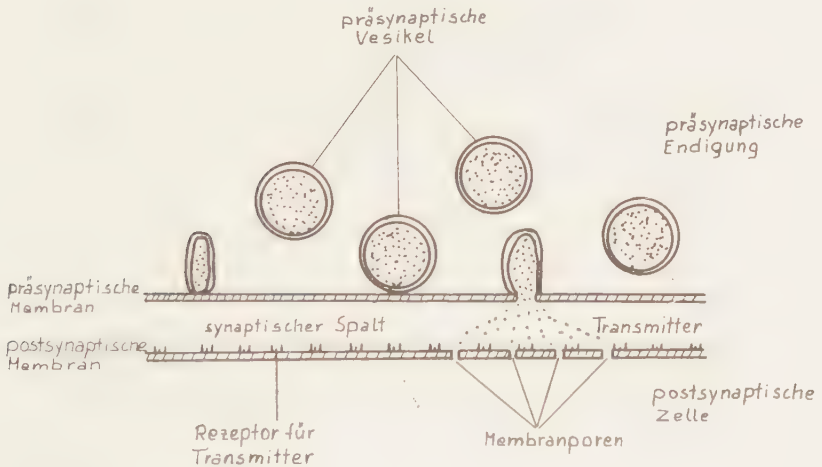


Abb. 11:

Funktionsschema des synaptischen Spaltes mit präsynaptischen Vesikeln, von denen eines ihre Transmittermoleküle in den synaptischen Spalt ausschüttet (nach ECCLES, 1971)

Durch den Nervenimpuls wird unter Mitwirkung von Calciumionen die Vesikelmembran instabil, so daß die im Vesikel enthaltene Überträgersubstanz in den synaptischen Spalt ausgeschüttet werden kann - 78. Durch Diffusion gelangt der Transmitter an die postsynaptische Membran und wird hier über elektrostatische und van der Waalsche Kräfte angelagert - 184.

Dieser Acetylcholin-Rezeptor-Komplex erhöht die Leitfähigkeit der postsynaptischen Membran für alle Ionen. Im Falle der erregenden Synapsen nimmt man eine Öffnung feiner Poren der postsynaptischen Membran an, die spezifisch für Natrium- und Kaliumionen durchlässig sind, so daß der dadurch bedingte Ionenfluß die postsynaptische Membran depolarisiert - 78, 114, 119.

Neben Synapsen mit erregender Funktion gibt es solche, die sich durch eine Hemmung der Erregungsübertragung auszeichnen. Eine derartige inhibitorische Synapsentätigkeit wird durch postsynaptische oder präsynaptische Hemmung erwirkt. Die postsynaptische Hemmung ist an die Freisetzung einer hemmenden Überträger-substanz gebunden. Seine chemische Struktur ist noch weitgehend unklar. Untersuchungen an inhibitorischen Synapsen der Katze gaben den Hinweis, daß Gamma-Aminobuttersäure eine hemmende Wirkung zu entfalten scheint - 114, 119, und zwar an einigen zerebralen Synapsen, während Glycin (Glykokoll) mehr an spinalen Neuronen einen hemmenden Transmitter entsprechen soll - 78.

Der chemische Transmitter reagiert mit der postsynaptischen Membran in der Weise, indem er die Permeabilität spezifisch für Kalium- und / oder Chlorionen erhöht, so daß die Membran hyperpolarisiert wird. Dieser 5 - 10 msec andauernde Ionenfluß wird elektrisch als inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP) registriert. Das IPSP erreicht eine Höhe von maximal 5 - 10 mV und ist wie das EPSP von der präsynaptischen Impulsstärke abhängig, es unterscheidet sich von diesem aber durch eine längere Latenzzeit (1,5 msec) und einen zeitlich kürzerem Abklingen - 39, 78, 114, 160.

Als Beispiel einer hemmenden Schaltung mag hier die inhibitorische Rückkopplung über die Renshaw-Zellen des Rückenmarkes dienen. Eine rückläufige Kollaterale aus dem Initialsegment eines Motoneurons bahnt über eine exzitatorische Synapse die zwischengeschaltete Renshaw-Zelle. Diese steht zusätzlich unter bahnnenden Einflüssen aus spinalen und supraspinalen Hemmungsgebieten und sendet ihrerseits rückläufig einen Neuronen mit inhibitorischen Synapsen zum Soma des Motoneurons - 78. Eine präsynaptische Hemmung erfolgt über axo-axonale Synapsen (s. Abbildung 8, S. 15), die ihre Hemmwirkung durch Depolarisation der synaptischen Endigungen exzitatorischer Fasern ausüben. Die Amplitude des präsynaptischen Aktionspotentials nimmt dadurch ab, so daß gleichzeitig die Freisetzung des erregenden synaptischen Transmitterstoffes vermindert wird. Ein zuvor überschwelliges EPSP kann so auf unterschwellige Werte absinken - 39, 78, 160.

Die physiologische Funktion der Synapsen innerhalb der komplexen synaptischen Organisation des Rückenmarks und des Gehirns mögen folgende Punkte zusammenfassend darstellen:

1. Ventilfunktion: die Synapse überträgt die Erregung nur in eine Richtung, da die transmitterhaltigen Vesikel nur präsynaptisch vorkommen.
2. Integration von Impulsen: die oft bis zu zweidrittel ihrer Oberfläche mit Synapsen bedeckte Nervenzelle integriert die einlaufenden exzitatorischen und inhibitorischen Einflüsse, die zu einer gemeinsamen Entladung führen können.
3. Verteilung (Dispersion) von Impulsen: ein afferenter Impuls kann so zum Beispiel a) monosynaptisch auf ein Motoneuron umgeschaltet werden und

damit zur Ausbildung eines Eigenreflexes führen und über Kollaterale b) Interneurone monosynaptisch oder polysynaptisch sowohl auf der homolateralen und kontralateralen Seite, als auch im über- und untergeordneten Segment erregen.

4. Begrenzung der Entladungszahl: viele einlaufende Impulse führen nicht zum Erfolg, da sie unterschiedlich schnell sind oder ihre zeitliche und räumliche Summation nicht ausreicht. Zudem kann eine Erregungshemmung durch inhibitorische Synapsen ihre Wirkung auslöschen.
5. Aufbau eines abgewogenen Bahnungs- und Hemmungssystems: alle Neurone des ZNS sind erregenden und hemmenden synaptischen Einflüssen unterworfen, deren jeweiliges Überwiegen über die Neuronenentladung entscheidet. Neben inhibitorischen Rückkopplungsmechanismen, die über hemmende Zwischenneurone laufen (Renshaw-Zellen), sind auch exzitatorische Kreisschaltungen bekannt. Über rekurrente erregende Synapsen können sich Erregungskreise ausbilden, die die Nervenzelle zu einer periodischen Entladung veranlassen und an den Synapsen der wichtigsten motorischen und sensorischen Bahnen ein ständiges Bahnungsniveau unterhalten.

Pharmakologische Beeinflussung zentraler Synapsen:

Das System der interneuronalen Erregungsübertragung bietet die Möglichkeit präsynaptisch oder postsynaptisch auf verschiedene Weise unterbrochen zu werden:

- a) präsynaptisch: - Verhinderung der Transmittersynthese
- Hemmung der Freisetzung der Transmittersubstanz
- b) postsynaptisch: - Blockierung des Rezeptors
- Dauerdepolarisation oder Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran.

Einige in diesem Sinne pharmakologisch wirksame Substanzen seien hier als Beispiel aufgeführt. So kann Hemicholinium entweder die Acetylcholinsynthese hemmen oder die Acetylcholinfreisetzung verhindern - 184. Ebenfalls hemmend auf die Acetylcholinfreisetzung wirken das Botulinustoxin sowie ein Mangel an Calciumionen, die als Kofaktor zur Freisetzung der Transmittersubstanz notwendig sind - 184, 258.

Eine Blockierung des Rezeptors für Acetylcholin an hemmenden Zwischenneuronen kann durch Strychnin und das Tetanustoxin erreicht werden. Es entfällt die Selbsthemmung der Nervenzellen, so daß deren Erregbarkeit stark gesteigert wird, die zu Krämpfen der Skelettmuskulatur führt (s. Teil V) - 258.

Cholinesterasehemmer (Physiostigmin, Neostigmin), die die Spaltung des Acetylcholin verhindern und somit eine längere Verweildauer der Überträgersubstanz am Rezeptor bewirken, führen ebenfalls wie hohe Dosen an Acetylcholin durch Dauerdepolarisierung der postsynaptischen Membran zu einer Blockierung der Erregungsübertragung. Auch das Alkaloid Nicotin blockiert in größeren Dosen die Synapsen auf Grund einer Dauerdepolarisation, indem es Acetylcholin vom Rezeptor verdrängt und ähnlich wie dieser Transmitter durch Depolarisation erregend auf die postsynaptische Membran wirkt - 258.

III Morphologie und Funktion muskulärer Elemente

=====

1.) Ultrastruktur der quergestreiften Skelettmuskelfaser

Die quergestreiften Muskelfasern haben eine Länge von 1 mm - 30 cm und einen Durchmesser von 10 - 100 μ . Ihr Sarkoplasma enthält eine verschieden große Anzahl (60-80%) längsgerichteter, 100 - 200 Å dicker Myofibrillen - 41, 309, 311. Sowohl das Verhältnis, als auch die Anordnung von Sarkoplasma zu Myofibrillen kann verschieden sein: so erscheinen im Querschnitt der Muskelfasern zum einen die Fibrillen im Sarkoplasma gleichmäßig verteilt ("Fibrillenfelderung"), andererseits können sie zu Bündeln angeordnet sein, die von breiten Sarkoplasmasepten getrennt sind ("Säulchenfelderung" oder "Cohnheimische Felderung"). Die Bedeutung dieser unterschiedlichen Felderung ist noch nicht klar erkannt. Es wird jedoch angenommen, daß erstere tetanischen, letztere tonischen Charakter besitzen - 182, 311. Das Sarkoplasma, eine spärlich isotrope, visköse, protein- und salzhaltige Flüssigkeit, enthält eine variable Anzahl an Mitochondrien (Sarkosomen), ein sarkoplasmatisches Retikulum mit vesikulärem und tubulären Formen, Golgi-Komplexe sowie Glykogen, Lipotide, oxydierende Fermente und das sauerstoffbindende Myoglobin - 41, 120, 311. Sarkoplasmareiche, jedoch fibrillenarme Muskelfasern dienen langsamer und andauernder Muskelarbeit, wogegen sarkoplasmaarme, fibrillenreiche Muskelfasern schnell arbeiten - 311.

Die Muskelfaser als Plasmodium besitzt zahlreiche ovale, bis 10 μ lange Kerne, die längsgerichtet im peripheren Bereich des Sarkoplasmas liegen. Das Sarkolemm, nach elektronenoptischen Befunden von Robertson als Einheitsmembran ("unit membrane") identifiziert, umgibt als

dehnungsfähige Hülle von $0,1 \mu$ Dicke die einzelne Faser - 120. Auf dem Sarkolemm liegt ein Gitterfaserhäutchen, das mit diesem durch feine Fasern in Verbindung steht und an den Polen der Faser mit der Sehnenfaser verbunden ist.

Der optische Eindruck der Querstreifung der Muskelfasern basiert auf einem periodischen Wechsel von breiten, dunkleren, doppelbrechenden (anisotropen) A-(Q-)Streifen (15μ) und schmalen, helleren, einfachbrechenden (isotropen) I-Streifen ($0,8 \mu$). Eine weitere Untersuchung der Streifenstruktur der Myofibrillen zeigt im A-Streifen eine Aufhellung: die H-Linie, im I-Streifen eine anisotrope Zone: die Z-Linie, die als Zwischenscheibe ein ca. $2,3 \mu$ langes Sarkomer begrenzt und mit dem Plasmalemm in Verbindung stehen soll (s. Abbildung 12 a). In der H-Linie ist elektronenoptisch noch eine dünne Mittelmembran, der M-Streifen, zu erkennen - 41, 120, 311.

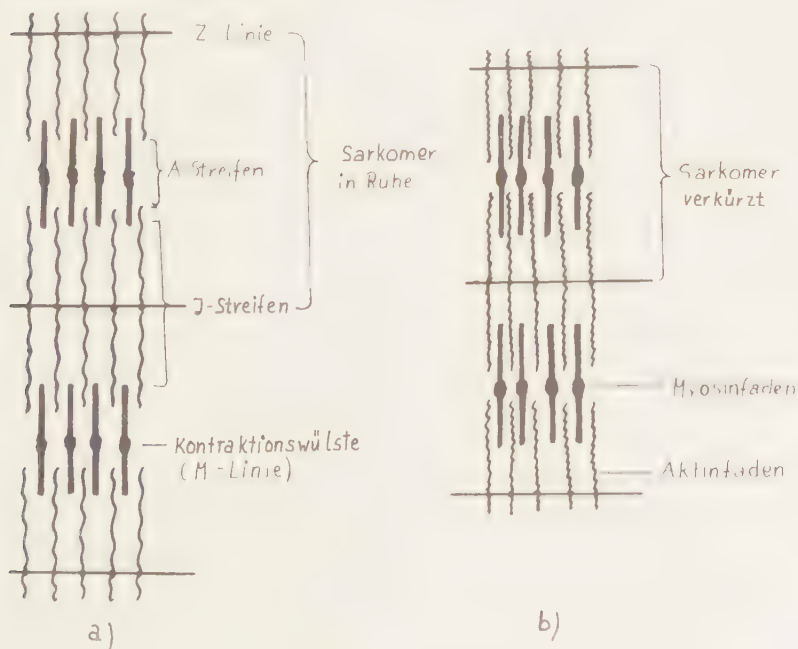


Abb. 12:
Myofilamente einer quergestreiften Myofibrille
a) im erschlafften und b) im kontrahierten Zustand

Die Myofibrillen werden durch parallel zur Faserachse verlaufende Proteinfilamente aufgebaut. Es lassen sich dünnen Aktinfilamente (ca. 50 Å dick) und dickere Myosinfilamente (größer als 100 Å) unterscheiden. Die Myosinfilamente sind in einem Abstand von 450 Å hexagonal angeordnet und finden sich nur in den A-Banden. Die Aktinfilamente erscheinen in den Z-Linien verankert und erstrecken sich von dort beiderseits in das Sarkomer. Wie ebenfalls aus Abbildung 12 hervorgeht, laufen sie in die Zwischenräume der Myosinfilamente hinein, während sie im H-Linienbereich der A-Bande fehlen und nur durch ein dünnes S-Filament miteinander in Verbindung stehen sollen - 41, 120, 258.

Die Myosinfilamente sind mit den Aktinfilamenten im Überlappungsbereich durch seitliche Fortsätze verbunden. Dieser Aktomyosinkomplex hat eine ausgeprägte ATPase-Wirkung, die durch Calciumionen aktiviert wird - 125.

2.) Physiologie der quergestreiften Muskelfaser

a) Strukturelle Veränderungen während der Kontraktion (s. Abbildung 12 b, S. 26):

Bei isotonischer Kontraktion verschieben sich die Aktinfilamente teleskopartig gegen die Myosinfilamente, ohne ihre Eigenlänge wesentlich zu ändern. Dadurch werden die H-Abschnitte schmaler und die S-Filamente verschwinden. Bei Kontraktion auf 60% der Ruhelänge stoßen die Z-Linien an die A-Banden. Im Phasenkontrastbild werden durch Faltungen der Aktinfilamente Kontraktionswülste an Stelle des H-Abschnittes und an der Z-Membran sichtbar - 41, 120, 125, 258.

b) Chemische Vorgänge während der Kontraktion:

Ihre Aufklärung gelang weitgehend an glyzerinex-

trahierten Muskelfasern ("Fasermodell") sowie an "Fadenmodellen", die durch Extraktion der Muskelfasern mit Salzlösungen (KCI) und nachfolgender Verdünnung hergestellt wurden - 312.

Durch Auftropfen von ATP unter Zusatz von Calciumionen kontrahierten sich diese Modellsysteme. ATP war jedoch ebenfalls notwendig, um eine Entspannung der Modelle einzuleiten, so daß man dieser Substanz neben der kontraktionsauslösenden Funktion auch eine Weichmachere Wirkung zuschreibt. Die Energie für die Kontraktion wird durch hydrolytische Spaltung des ATP geliefert, das vom Körper über den anaeroben Kohlenhydratabbau (2 mol ATP) und über den aeroben Prozeß des Zitronensäurezyklus (34 mol ATP) bereitgestellt wird. Kreatinphosphat steht als zweite energiereiche Vorratsform mit dem ATP im Gleichgewicht, so daß über diese Energiereserve die energiereiche Phosphatbindung auf ADP übertragen werden kann und damit ständig ATP zur Energieübertragung zur Verfügung steht (s. Abbildung 13) - 41, 120, 258.

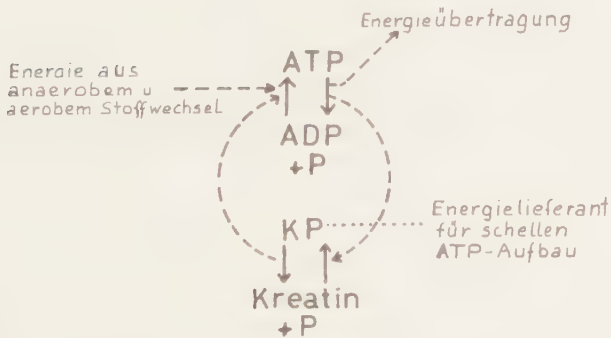


Abb. 13:
Schematische Darstellung der Energieliefernden Substrate im Muskel (modifiziert nach SCHNEIDER, 1966)

Kontraktion und Erschlaffung setzen die Verschieblichkeit der Proteinfilamente voraus. Die Auflösung der Querverbindungen zwischen Myosin und Aktin wird nur durch Bindung von ATP an den Aktomyosinkomplex vollzogen, wobei der Ort der Bindung noch unklar ist. Diese als Weichmacherwirkung beschriebene, durch ATP bedingte Dissoziation des Aktomyosins, kann durch Hemmung der Assoziation der Aktin- und Myosinfilamente (z.B. durch Harnstoff, Polysulfonsäuren, den physiologischen Marsch-Bendall-Faktor) begünstigt werden. Bei ATP-Mangel verfällt der Muskel in den Zustand der Starre - 125, 312.

Von den verschiedenen Kontraktionstheorien - ATP-Spaltungstheorie, ATP-Bindungstheorie, Transmutationstheorie - gibt die ATP-Spaltungstheorie nach Huxley die überzeugendste Erklärung des Kontraktionsvorganges. Sie beschreibt die Kontraktionsphase als die Phase der Energieübertragung auf das kontraktile System, da nur hierbei primär Wärme, nämlich Aktivierungs- und Verkürzungswärme, frei wird - 312. Durch die bei der ATP-Spaltung freiwerdende Phosphatbindung und Energie kommt es zur Verschiebung und Neuverbindung von SH- und OH-Brücken zwischen den Aktin- und Myosinmolekülen - 120, 258. Auf diese Weise ist die Möglichkeit einer Einschiebung von Aktinfilamenten zwischen die stationären Myosinfilamente gegeben, die zur Verkürzung des Sarkomers und damit der Muskelfaser und des Muskels führen.

Die Erschlaffung des Muskels erfolgt durch Hemmung der ATPase - Aktivität. Nach Differentialzentrifugation von Muskelhomogenaten konnte ein physiologischer Hemmstoff, der Marsh-Bendall-Faktor, isoliert werden, der reversibel in seiner Wirkung durch Zusatz von Calciumionen ausgeschaltet werden kann, durch Magnesiumionen hingegen aktiviert wird. Man konnte ihn in bläschenförmigen, von einer Membran umgebenen sogenannten Muskelgrana des sarkoplasmatischen Retikulums lokalisieren.

Ihre Wirkungsweise während Kontraktion und Erschlaffung kann nach HASSELBACH (1962) folgendermaßen dargestellt werden:

Die Grana haben einerseits die Fähigkeit, Calciumionen zu speichern, andererseits sie beim Eintreffen einer Erregung abzugeben. Diese freigesetzten Calciumionen inaktivieren, wie in Abbildung 14 dargestellt, vorübergehend den kontraktionshemmenden Marsh-Bendall-Faktor (MB-Faktor), aktivieren aber gleichzeitig die ATP-Spaltung, so daß eine Kontraktion erfolgen kann. Nach Abklingen der Erregung verschwindet die Calciumwirkung, was auf das Einsetzen einer Calciumpumpe zurückgeführt wird. Das Calcium wird in die Grana zurückgepumpt, der Hemmstoff kann wieder aktiv werden, so daß der ATP-Zerfall zurückgeht und der Muskel erschlafft. Gerade diese Wirkungsweise des Calciums innerhalb des Kontraktionszyklus gab Anlaß dazu, hierin ein wichtiges Glied der sonst noch weitgehend ungeklärten elektromechanischen Kopplung zu sehen. Bei fehlender Erregung ist die Calciumkonzentration extrem niedrig, so daß der Marsh-Bendall-Faktor voll wirksam ist, der Muskel damit erschlafft bleibt und zum Phänomen der Muskelrelaxation führt - 258.

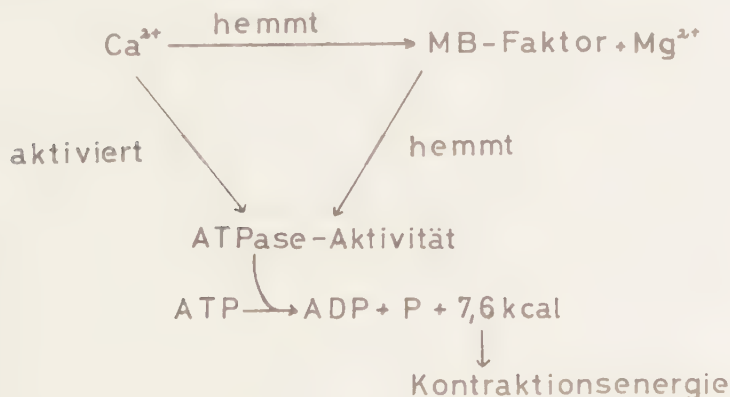


Abb. 14:
Wirkung von Calciumionen und Marsh-Bendall-Faktor
auf die ATPase-Aktivität im Muskel

2. Ultrastruktur und Physiologie der motorischen Endplatte

Elektronenoptische Untersuchungen zeigten zusammengefaßt folgenden ultrastrukturellen Aufbau der motorischen Endplatte (s. Abbildung 15, S.32):

Das terminale Axon, die Schwannsche Zelle und eine verdickte Sarkoplasmazone der Muskelzelle sind die Hauptkomponenten der neuromuskulären Verknüpfung. An der Kontaktstelle endet die Schwannsche Zelle, nur ihre Basalmembran zieht noch durch den synaptischen Spalt - 77, 225.

Das Sarkoplasma ist im Endplattenbereich zur sogenannten Sohlenplatte modifiziert, die viele Kerne mit großen Nucleoli sowie zahlreiche Mitochondrien enthält - 120, 225. Das Sarkolemm bildet hier charakteristische, 0,5 - 1 μ tiefe Verbindungsfalten ("junctional folds") aus, die dadurch eine Oberflächenvergrößerung bedingen - 225, 322. Axolemm und Sarkolemm begrenzen einen 400-500 Å weiten primären synaptischen Spalt, der von den jeweils 200 Å weiten, mucopolysaccharidhaltigen Basalmembranen der Schwannschen Zelle und der Muskelzelle ausgefüllt ist. Der sekundäre synaptische Spalt, liegt zwischen den Einfältelungen der Sohlenplattenmembran. Er mißt am Eingang der Fältelung 500 Å, am Ende durch ampullenförmige Erweiterung bis 900 Å und wird von der Basalmembran der Muskelzelle durchzogen - 77, 120, 225, 322. Wie auch bei den interneuronalen Synapsen enthält das terminale Axoplasma der myoneuralen Synapse zahlreiche Mitochondrien und präsynaptische Vesikel (300 - 600 Å) mit einer stärkeren Anreicherung in Nähe der präsynaptischen Membran. Es wird angenommen, daß letztere die Überträger-substanz Acetylcholin speichern - 225. Mikrotubuli, Neurofilamente und Anteile des axoplasmatischen Retikulums strahlen in die Endplatte ein. Vor der Vesikelzone formiert sich ein endoplasmatisches Retikulum, das zum Teil mit Vesikeln über kleine Stege in Verbindung zu stehen scheint, andererseits Verbindung mit 700 - 1500 Å großen

Stachelsaumbläschen ("coated vesicals") aufzunehmen scheint, die nach ANDRES (1964) im Dienste eines Stofftransports stehen sollen - 6, 77, 120, 225, 322. Vermittels feiner Goldsulfidreaktion wurde Acetylcholinesterase im primären und sekundären synaptischen Spalt, in höheren Konzentrationen jedoch in der postsynaptischen Membran nachgewiesen - 16.

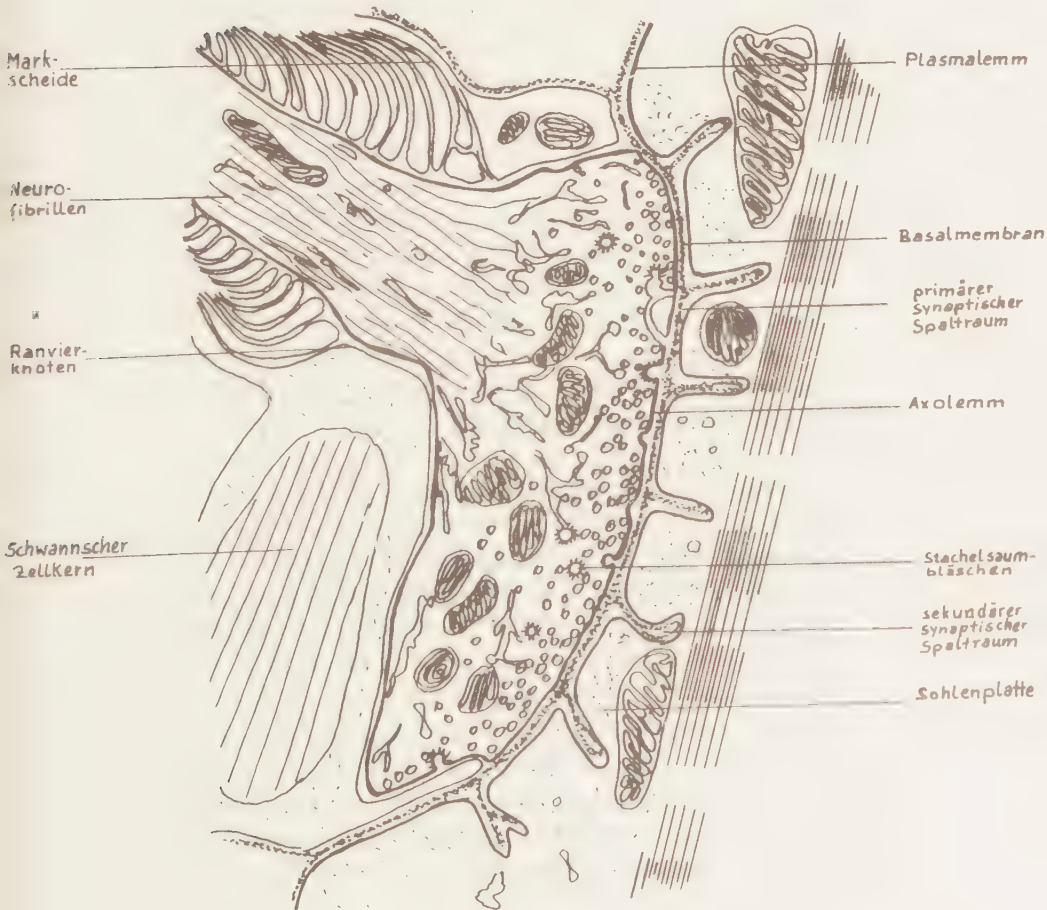


Abb. 15:
Halbschematische Darstellung einer motorischen Endplatte an einer phasisch reagierenden Muskelfaser (modifiziert nach von DÜRING, 1967)

2. Die neuromuskuläre Erregungsübertragung

Endsprechend den anatomischen Gegebenheiten beruhen die physiologischen Vorgänge an der motorischen Endplatte auf Anteile, die zum einen die präsynaptische, zum anderen die postsynaptische Formation betreffen.

Die präsynaptische Formation ist verantwortlich für die Synthese, Lagerung, Mobilisation sowie Freisetzung der Transmittersubstanz - 187, 297. Diese lagert als Quant oder Paket an Acetylcholin in inaktiver Form im proximalen Teil des präsynaptischen Vesikelkomplexes. Während der Gesamtvorrat auf 2 - 7 mal 10^6 Quanten geschätzt wird, ist nur ca. 1% zur sofortigen Freigabe von Acetylcholin verfügbar, der somit nur für wenige Impulse ausreicht - 187. Der am terminalen Axon ankommende, in seinem Aktionspotential und seiner Fortpflanzungsgeschwindigkeit geminderte Nervenimpuls setzt unter Mitwirkung von Calciumionen Acetylcholin aus der nahe der präsynaptischen Membran gelegenen kleineren Fraktion frei, die ihren Inhalt in den synaptischen Spalt entleert.

Die Menge an freigesetztem Acetylcholin ist abhängig von der vorangegangenen Aktivität und der Calciumionenkonzentration - 297. Der synaptische Spalt wird von dem abgegebenen Transmitter durch Diffusion überwunden. Der Teil an Acetylcholin, der der sofortigen Spaltung durch die Acetylcholinesterase im Subneuralraum entgeht, wird an ein Rezeptorprotein der postsynaptischen Membran gekoppelt. Neben elektrostatischen Anziehungskräften, die von den reagiblen Zentren des Acetylcholin ausgehen (dem quaternären Stickstoff sowie dem negativ geladenen Carboxylsauerstoff oder dem positiv geladenen Äthersauerstoff), sind auch van der Waalsche Kräfte wirksam - 184.

Dieser Acetylcholin-Rezeptor-Komplex ändert die Membranpermeabilität für Natrium und Kaliumionen im Bereich der postsynaptischen Membran. Besonders durch die erhöhte Natriumdifffusion ins Zellinnere kommt es zu einer Depolarisation des 80 - 90 mV betragenden Ruhepotentials um ca. 50 mV, die als Endplattenpotential (EPP) registriert wird - 41, 120. Ein erhöhter Ausfluß von Kaliumionen erfolgt fast gleichzeitig mit dem gesteigerten Einfluß von Natriumionen, so daß der zeitliche Verlauf des EPP in der ansteigenden Phase flacher ist als beim Aktionspotential und damit eine Umkehr des Membranpotentials ausbleibt - 120. Das EPP breitet sich elektrotonisch auf der benachbarten konduktilen Muskelfasermembran aus, wodurch es auch hier zur Depolarisation kommt. Ist diese überschwellig, so startet beiderseits der Endplatte ein Aktionspotential - 41, 258.

Das normale EPP ist stark überschwellig und löst bei einer Verminderung um 50% noch ein Aktionspotential aus. Dieser Sicherheitsfaktor findet seine Begründung in der leichten Verletzbarkeit der Endplatte durch Sauerstoffmangel, durch zu hohe Reizfrequenzen, in dem die Menge an freigesetztem Acetylcholin abnimmt, sowie durch Transmissionsblocker vom kompetitiven Typ (d-Tubocurarin) oder depolarisierenden Typ (Succinylcholin, Decamethonium) - 41, 184.

Bei ruhender neuromuskulärer Verbindung ist ebenfalls eine spontane, wenn auch geringe Aktivität der motorischen Endplatte zu verzeichnen, die sich durch Auftreten von 0,5 mV großen Miniaturpotentialen äußert. Man führt ihr Entstehen auf eine ständige Freisetzung von Acetylcholin aus den in Nähe der präsynaptischen Membran unter Calciumioneneinfluß labil werdenden Vesikeln zurück - 41, 120, 187, 258.

Die durch einen Nervenimpuls freigesetzte Acetylcholinmenge wird innerhalb von 2 m - sek. durch die Acetylcholinesterase wieder gespalten. Diese bindet das Acetylcholinmolekül an zwei aktive Zentren, wodurch es zu einer Elektronenverschiebung kommt, die zur hydrolytischen Spaltung der Esterbindung in die Bruchstücke Cholin und Essigsäure führt - 184. Eine Rückresorption des Cholin durch Zytopenmsis zur Resynthese ins axonale Terminalstück wird noch diskutiert - 6.

3. Ultrastruktur und Physiologie der Muskelspindeln

Die Muskelspindeln liegen mit ihren intrafusalen Fasern als unabhängiges kontraktiles System im Perimysium internum des Muskels - 311. Sie sind 2 - 10 mm lang, 0,2 mm dick und in Richtung des Faserverlaufs der Arbeitsmuskulatur orientiert - 15. Die Anzahl der Muskelspindeln wechselt von Muskel zu Muskel. Besonders häufig kommen sie in Muskeln mit fein abgestufter Motorik vor, wie den Mm. lumbriales, den tiefen Nackenmuskeln, den Augenmuskeln und der Larynxmuskulatur - 15. Die Spindelkapsel mit ihrem hochviskösen Spindelraum, Nuclear bag- und Nuclear chain-Fasern sowie eintretende Ia-, II- und A - Nervenfasern sind die Bauelemente der Muskelspindeln. Eingehende elektromikroskopische Untersuchungen liegen von HENNIG (1969) sowie RUMPELT und Schmalbruch (1969) vor.

Eine schematische Vorstellung von der Lage und dem Aufbau dieses rezeptorischen Organs im Muskel soll Abbildung 16, S. 37, geben. Die Spindelkapsel setzt sich aus mehreren Lagen flacher Bindegewebszellen zusammen, die durch Zonulae occludentes miteinander verbunden sind und erreicht somit beim Menschen eine Dicke von 7 μ m. Neben einem flachen Kern und kleinen Mitochondrien beinhalten die Zellen zahlreiche Vesikel von 65 - 200nm Durchmesser, die auf eine rege zytopenetische Tätigkeit hinweisen sollen. In der Polregion finden die Kapsellagen engen Anschluß an die intrafusalen Fasern. Elastische Fasern, die parallel der Nuclear chain-Fasern verlaufen, treten hier zwischen die Zellagen.

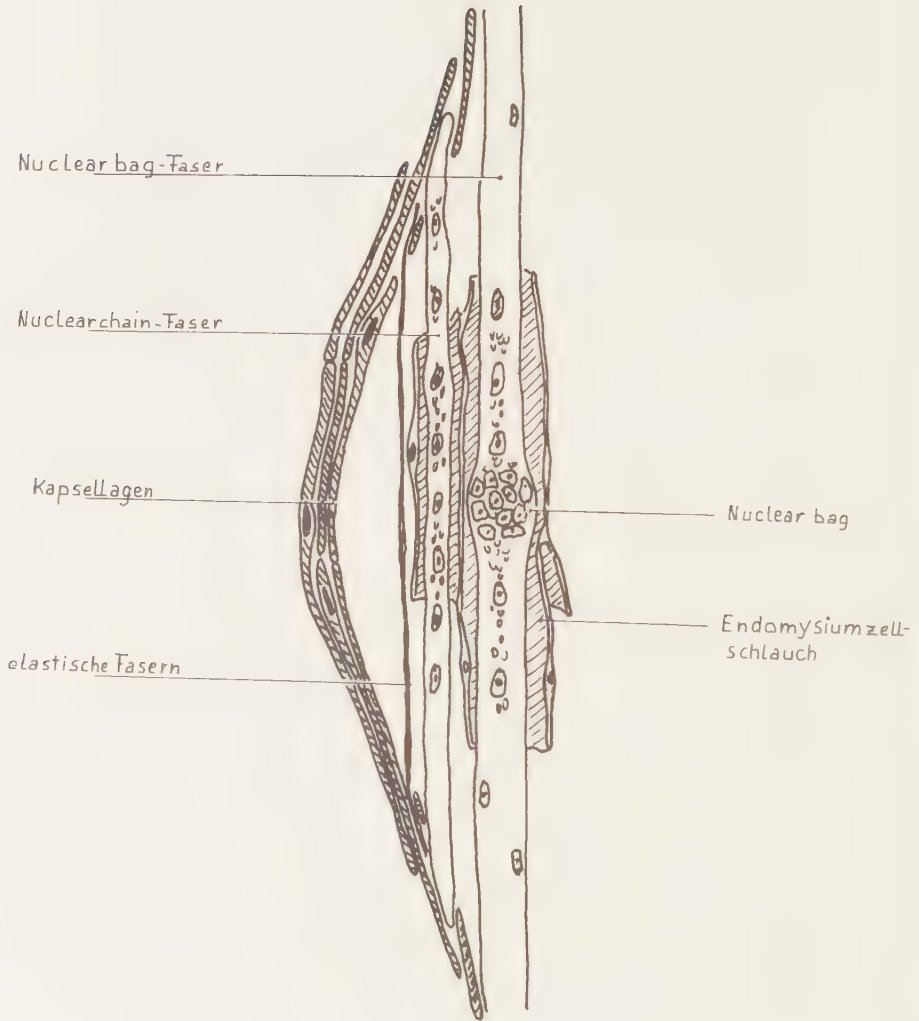


Abb. 16:
Schematisierter Aufbau einer Muskelspindel mit der
Beziehung von Nuclear bag - und Nuclear chain - Fa-
ser zur Spindelkapsel (modifiziert nach RUMPELT und
SCHMALBRUCH, 1969)

Der Spindelraum gehört, wie Untersuchungen von von BRZEZINSKI (1961) ergaben, entgegen früherer Vorstellung, nicht einem Lymphsystem an. Ein "fein-filamentöses" Material ist über den ganzen Spindelraum verteilt, das auf Alcianblau und Hale-Poly-saccarid-Eisen stark positiv reagierte und sich damit als hyaluronsäurehaltig erwies. Von BRZEZINSKI (1961) spricht diesen hoch viskösen Hyaluronsäuren eine Abschirmung der Nervenendigungen gegen unspezifische Reize der benachbarten Muskulatur zu, indem sie eine Abschwächung und Verzögerung der über das Perimysium an der Außenschicht angreifenden Impulse bis unter die Reizschwelle bewirken sollen - 48.

Die 25 - 35 μ m dicken Nuclear bag-Fasern inserieren mit beiden Enden im extrafusalen Bindegewebe und werden teilweise von flachen endomysialen Bindegewebszellen, den Spindelscheiden, umgeben. Charakteristisch ist eine sackförmige Verdickung im äquatorialen Bereich mit einer Anhäufung größerer Kerne. Hieran schließen beiderseits mehrere 100nm lange sarkoplasmareiche "myotube regions" an, in denen die Kerne zentral liegend, mantelartig von Myofibrillen umgeben werden. Polwärts treten die Kerne unter das Plasmalemm. Die Anzahl der Myofilamente nimmt von der Polregion zur myotuben Region hin ab. Sehr fibrillenarm ist der Nuclear bag, der andererseits sarkoplasmareicher ist als die Polregion und über eine dichte Packung von 3nm langen Mitochondrien, Mikrotubuli, multivesikulären Körpern, Golgi-Apparaten, Ribosomen und Glykogengranula verfügt.

Den dünneren, 6 - 15 μ m dicken Nuclear chain-Fasern fehlt die äquatoriale Kernanhäufung. Sie selbst wie auch ihre endomysialen Spindelscheiden und die sie begleitenden elastischen Stränge enden nicht im extrafusalen Bindegewebe, sondern an den Polen der Spindelkapsel. Ihre myotuben Regionen gleichen im Aufbau denen der

Nuclear bag-Fasern, sind im ganzen aber mitochondrien- und sarkoplasmareicher. Die Myofilamente zeigen im Querstreifungsbild einen deutlichen M-Streifen, der den Nuclear bag-Fasern fehlt. - 247. Die Innervation der Muskelspindeln erfolgt, wie in Abbildung 17 dargestellt ist, über motorische γ -Axone sowie primär und sekundär sensorische α -Axone (Ia-Fasern, II-Fasern) - 15.

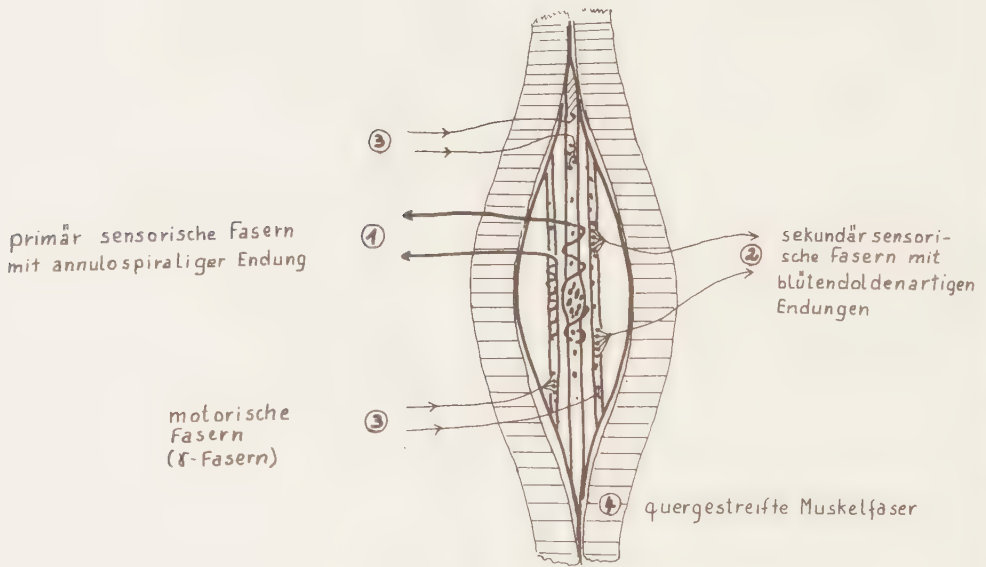


Abb. 17 :
Schematische Übersicht über die möglichen Nervenendigungen in der Muskelspindel (modifiziert nach RUMPELT und SCHMALBRUCH, 1969)

Die sensorische Innervation beschränkt sich auf die äquatoriale und iuxtaäquatoriale Region der intrafusalen Muskelfasern. Primär sensorische Fasern enden annulospiralig im Äquatorbereich der Nuclear bag- und Nuclear chain-Fasern. Sie liegen dort unterhalb der Basalmembran der Muskelfaser, die sie ihrerseits ausbuchten. Die sekundär sensorischen Nervenfasern innervieren über blütendoldenartige Endigungen hauptsächlich die Nuclear chain-Fasern am Übergang von äquatorialen zum iuxtaäquatorialen Bereich und liegen hier vollständig im Niveau der intrafusalen Faser. Als charakteristisch gilt für die beiden sensorischen Fasertypen, im Gegensatz zu den motorischen Endigungen, ein Dreischichtenbau des synaptischen Spaltes (s. Abbildung 18, S. 41), da die Basalmembran des Sarkomlemms über die marklosen Terminalformationen hinwegführt und somit im Schichtenaufbau fehlt. Auch die Bedeckung der sensorischen Endigung durch Zytoplasmafortsätze der Schwannschen Zelle fehlt, die bei motorischen stets vorhanden ist - 134.

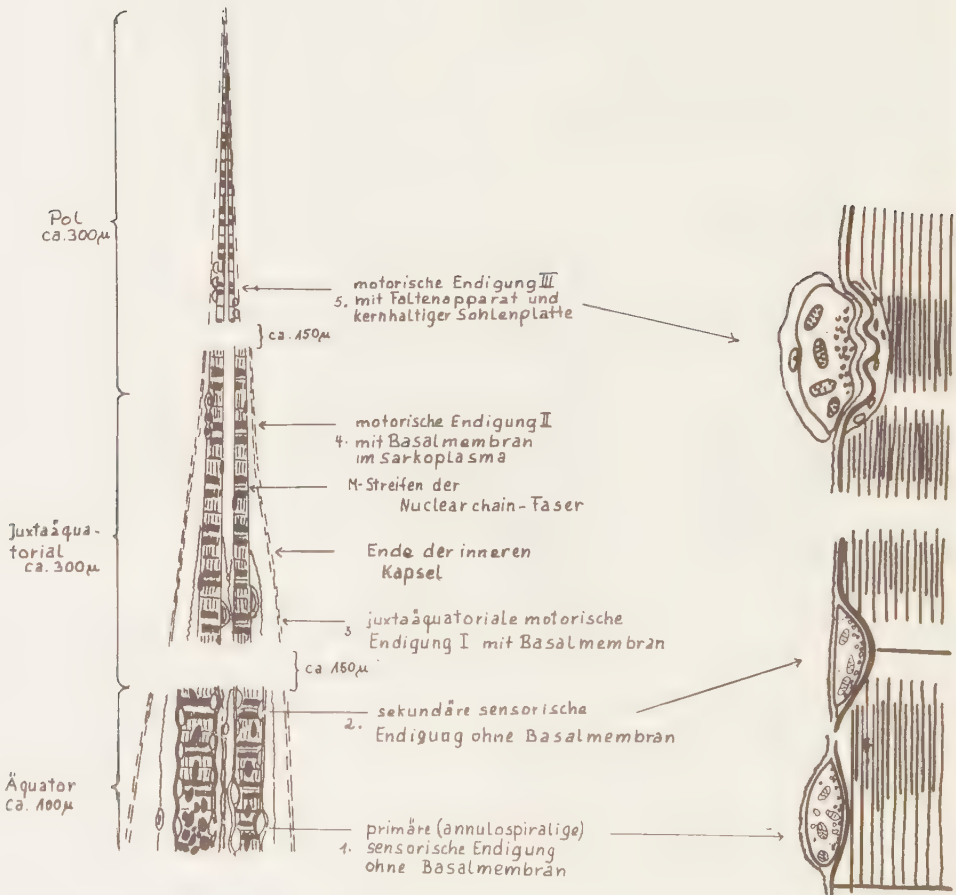


Abb. 18:
Darstellung einer Rattenmuskelspindel mit fünf Endigungs-
formen von Nerven (modifiziert nach elektronenoptischen
Befunden von RUFFELT und SCHALFRUCH, 1969)

HENNIG (1969) beschreibt 3 Typen an fusimotorischen Endigungen, die, wie in Abbildung 18, S. 41, dargestellt, entsprechend in der iuxtaäquatorialen Region sowie am Beginn und Ende der polaren Region die intrafusalen Muskelfasern innervieren. Im Unterschied zur sensorischen Innervation besitzen die motorischen Endigungen einen breiten Synapsenspalt mit durchziehender Balsalmembran des Sarkoplasmas (Fünfschichtentypus) und werden von Zytoplasmafortsätzen Schwannscher Zellen bedeckt. Juxtaäquatorial liegen die Endköpfe der Muskelfasermembran auf, während sie am Anfang des polaren Bereiches in Buchten des Sarkoplasmas eingeschlossen liegen. Die Endköpfe der polaren Region zeigen einen synaptischen Faltenapparat, dem jedoch weniger Faltungen als an extrafusalen Fasern zu eigen sind. Sie sind unregelmäßig über die Oberfläche der Polregion verteilt - 134.

Physiologie der Muskelspindeln

Die Muskelspindeln nehmen eine Schlüsselstellung für die Regelung des Bewegungsablaufes und die periphere Spannungsregulation ein. Als Rezeptoren des phasischen und tonischen Eigenreflexes (s. Abbildung 19, S. 43) garantieren sie auf unterster Ebene unter Mitwirkung eines komplexen Bahnungs- und Hemmungssystems einen fein graduierten Ablauf der Motorik. Die Aktivierung der Arbeitsmuskulatur erfolgt in erster Linie nicht durch die efferenten Ad-Fasern, sondern auf indirektem Wege über die Ax-Fasern, die Muskelspindeln und den

Reflexbogen ("periphere Muskelschleife", "Gamma-schleife") - 57, 127, 258.

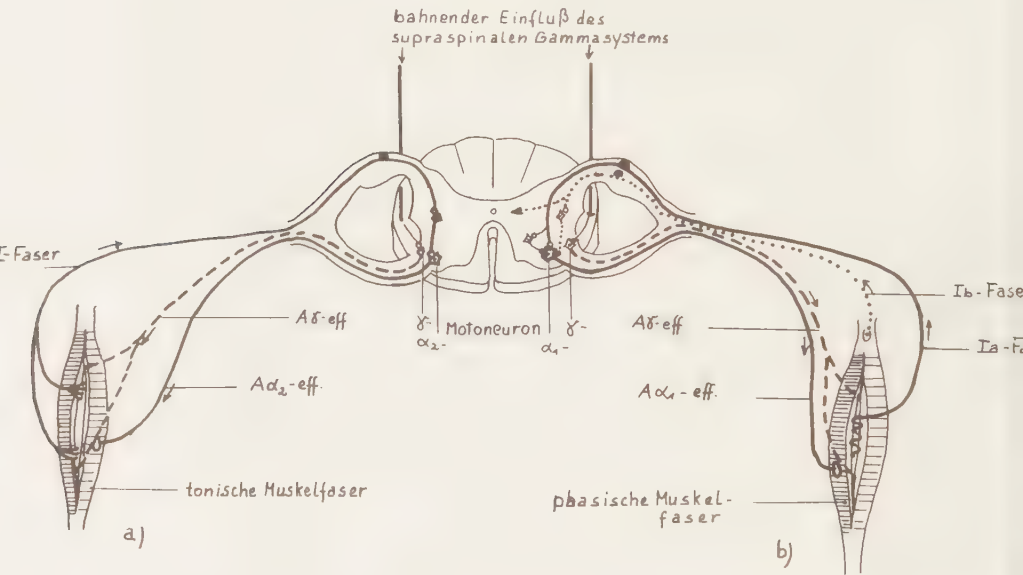


Abb. 19:
Halbschematische Darstellung des a) tonischen und
b) phasischen Dehnungsreflexes

Den adäquaten Reiz für die Spindelrezeptoren stellt eine Längenänderung der extrafusalen Muskelfasern ("äußere Dehnung") bzw. eine Dehnungsänderung der intrafusalen Fasern ("innere Dehnung") dar. Die Impulsfrequenz der afferenten Spindelfasern ist proportional der Differenz der Länge der extrafusalen und intrafusalen Fasern - 285. Gleichzeitig dienen

die Muskelspindeln als Meßorgan für die Geschwindigkeit der Muskelverkürzung, so daß ein proportional - differential (PD-) empfindlicher Fühler vorliegt, der sowohl für statische, als auch dynamische Messungen geeignet ist - 57.

Die Empfindlichkeit der Rezeptoren wird über eine fusimotorische Innervation der Muskelspindeln durch die Gamma-Fasern gesteuert. Die zugehörigen Gamma - Motoneurone im Rückenmark stehen unter ständigem reticulären, nigralen und corticalen Einfluß sowie unter spinalreflektorischer Kontrolle - 3, 127, 258, so daß sie nach Integration sämtlicher bahnender und hemmender Impulse über ihren Neuriten die intrafasalen Fasern entsprechend aktivieren. Dabei kontrahiert die myofibrillenreiche polare Region, was nicht zu einer sichtbaren Verkürzung der intrafasalen Faser führt, sondern zu einer Dehnung der sensorischen Zone, das heißt, der vorwiegend myofibrillenarmen myotuben Region und des Nuclear bag - 247. Bei vorgegebener Dehnung der intrafasalen Fasern steigt demnach durch Zunahme der Gamma-Aktivität die Entladungsrate der Ia-Afferenzen an.

Da die Nuclear bag-Fasern im extrafasalen Bindegewebe inserieren, wird ihre Länge allein vom Dehnungsgrad des Muskels bestimmt. Zusätzliche Gamma-Innervation bewirkt ein Steiferwerden dieser Faser, so daß dadurch schon geringe Längenänderungen des Muskels überschwellig werden und die sensorische Zone erregen. Wegen der anhaltenden Verformung der myofibrillenarmen Zone soll diesem intrafasalen Fasertyp eine statische Registrierung der Längenänderung zukommen - 247.

Neben dieser tensorezeptorischen Funktion der Spindeln wird auch eine pressorezeptorische diskutiert:

Da die Muskelspindel den extrafusalen Fasern parallel geschaltet ist und diese der Spindelkapsel eng anliegen, sollen bei einer Streckung des Muskels durch den entstehenden Druck die Spindeln in Längsrichtung deformiert und damit die Nuclear chain-Fasern gedehnt werden. Gleichzeitig könnten zum Druckausgleich geringe Mengen einer wässerigen Komponente der viskösen Spindelraumsubstanz aus den Polen der Kapsel ausfließen, die später durch zytopenptische Tätigkeit der Kapselwand wieder ergänzt werden könnten. Diese Druckverminderung würde bei unveränderter Dehnung der extrafusalen Fasern für eine Entdehnung der Nuclear chain-Fasern samt der sie begleitenden elastischen Fasern sorgen, was eine Adaptation für die sensorischen Endigungen bedeutet. Durch dieses elastische System ist die Möglichkeit einer dynamischen Registrierung einer Längenänderung des Muskels gegeben - 247.

Die aufsteigenden Spindelerregungen aus den annulo-spiraligen Endigungen werden über Ia-Fasern im Rückenmark auf phasische Vorderhornzellen monosynaptisch übertragen (s. Abbildung 19, S. 43). Die sekundär sensorischen Fasern von den Doldenrezeptoren senden ihre Afferenzen polysynaptisch über 2 - 3 Zwischenneurone zu phasischen als auch zu kleineren tonischen Alpha-Vorderhornzellen - 127, 305. Die phasischen Alpha-Motoneurone leiten ihre Entladung mit hoher Frequenz zu den schnellreagierenden Skelettmuskelfasern und sind für die phasische Komponente der Reflexe- und Muskelbewegungen verantwortlich. Die tonischen Alpha-Motoneurone leiten ihre Erregung mit langsamer Frequenz zu den langsam und länger kontrahierenden Muskelfasern. Ihnen wird die tonische Komponente der Willkür- und Reflexbewegungen zuerkannt - 224.

Motoneurone, während gleichzeitig die der Antagonisten gebahnt werden - 57, 147.

So kommt es nach Ablauf eines Eigenreflexes zu einer Innervationsstille ("silent period"), die die Ausbildung eines neuen Eigenreflexes für 80 - 100 msec hemmt. Ihre Ursache läßt sich neben der autogenen Hemmung auf die postexzitatorische Hyperpolarisation der Motoneurone, auf die rekurrente Hemmung über Renshaw-Interneurone und auf die Spindelentlastung während der Kontraktion zurückführen - 148, 239.

Nach der Hemmung des monosynaptischen Reflexes wird eine Phase der Übererregbarkeit durchlaufen, die zentraler Natur sein soll und als "Rebound" bezeichnet wird. Man stellt sich dabei vor, daß exzitatorische Interneurone durch supraspinale Impulse und von inhibitorischen Interneuronen überspringende Erregung gebahnt werden und ihrerseits über Gamma-Motoneurone und Muskelspindeln die Alpha-Motoneurone aktivieren - 148.

IV Die Regulation des Muskeltonus der quergestreiften Muskulatur

=====

Der Begriff "Muskeltonus" ist bisher noch nicht eindeutig definiert worden, da er seinen Spannungszustand des Muskels beschreibt, der zum einen durch die gedehnte Einspannung des Muskels im Skelettsystem den "Ruhetonus", zum anderen als Kontraktionsrückstand nach einer aktiven Kontraktion den "plastischen Tonus" hervorruft - 57, 258. Zu diesen auf inaktive Weise entstehenden Formen der Muskelspannung kommt eine aktiv bedingte hinzu, die als wesentliche physiologische Grundlage des Muskeltonus angesehen wird: Die Muskulatur befindet sich während körperlicher Ruhe, ausgenommen bei tiefem Schlaf, dauernd in einem aktiven Spannungszustand, der größtenteils reflektorisch über die tonische Komponente des Dehnungsreflexes aufrechterhalten wird ("Reflextonus", "kontraktiler Tonus") - 155.

Eine Regulation der Muskelspannung kann auf drei Ebenen des zentralen Nervensystems erfolgen:

1. auf Rückenmarksebene über den peripheren Regelkreis der statischen Komponente des Eigenreflexes,
2. auf der Ebene des Hirnstammes und
3. auf der Ebene von Cortex und Subcortex (Basalganglien).

1. Der periphere Regelkreis, der die Muskelspannung konstant hält, ist identisch mit dem tonischen Dehnungsreflex des Eigenreflexes (s. Abbildung 19, S. 43) - 127, 159, 160. Die differenzierbaren Zusatzänderungen an den intrafusalen Muskelfasern sprechen auf Ionen- und Ionenänderungen bzw. Spannung und Spannungsänderung an und sind somit wie die Ia-Rezeptoren P-D-empfindlich - 57. Die afferenten II-Fasern senden ihre Impulse polysynaptisch über Zwischenneurone an die

Alpha-Vorderhornzellen, besonders an die kleinen, tonisch reagierenden Alpha-Motoneurone. Sie leiten die Impulse mit geringer Entladungsfrequenz über die A- Alpha-Afferenz zu den Muskelfasern weiter, die sich somit nur langsam kontrahieren können, und sich in Ruhe nicht sichtbar verkürzen. Kontraktionshemmende Rezeptoren bei Steigerung der Muskelspannung sind die Sehnenspindeln, die ebenfalls über ein Zwischenneuron auf die Motoneurone wirken. Während über den Eigenreflexbogen bevorzugt die Strecker tonisiert werden, erfolgt eine Tonisierung der Beuger meist über Fremdreflexe. Von den Rezeptoren der Haut werden unter Zwischenschaltung mehrerer Interneurone die Alpha- und Gamma-Motoneurone der Beuger auf der ipsilateralen Seite synchron erregt, die der Strecker gehemmt. Auf der kontralateralen Seite sind wegen der reziproken Innervation die Beuger gehemmt, während die Strecker erregt werden. Bei geringer Reizstärke und Reizfrequenz erfolgt keine Kontraktion, sondern lediglich eine Tonisierung der betreffenden Muskeln - 57, 258.

2.) Auf der Ebene des Hirnstammes greifen insbesondere 3 Systeme in die Regelung des Muskeltonus ein: die *Formatio reticularis*, das Kleinhirn und das Vestibularissystem. Reiz- und Ausschaltversuche im reticulären System ergaben ein größeres Bahnungsgebiet besonders für die Extensoren unterhalb der Vierhügelplatte bis caudal zur *Medulla oblongata* und ein kleineres Hemmungsgebiet im ventralen Bereich der *Medulla oblongata*. Die Bahnungszone erhält Antriebe aus dem Cortex, den Basalganglien, dem Kleinhirn, den Vestibulariskernen und wird zudem von den sensorischen Afferenzen der Peripherie sowie vom vegetativen Nervensystem mitaktiviert.

Das Hemmungsgebiet wird durch Impulse aus hemmenden

Arealen (Suppressorfelder) der Großhirnrinde und vom Kleinhirnvorderlappen aktiviert. Die bahnenden und hemmenden Erregungen der *Formatio reticularis* gelangen über den *Tractus reticulospinalis ventralis* und *lateralis* zu exzitatorischen bzw. inhibitorischen Interneuronen des Rückenmarks. Hier werden sie hauptsächlich auf die Gamma-Motoneurone umgeschaltet und finden somit Anschluß zum peripheren Regelkreis. Durch Reafferenzschaltung gelangt ein Teil der Muskelspindelaktivität über die Hinterstrangbahn zurück zur *Reticularisformation*. Da sich bahnende und hemmende Areale nicht streng voneinander trennen lassen, bewirken sie auch nicht eine reine Bahnung oder Hemmung der Rückenmarksfunktion, sondern eine Änderung der Körperhaltung, die auf eine veränderte Tonusverteilung der Muskulatur zurückzuführen ist - 57, 258. '

Der Einfluß des Kleinhirns auf den Muskeltonus ist, wie Abbildung 21, S. 51, zeigt, über das *Palaeocerebellum* und das *Neocerebellum* möglich. Das *Palaeocerebellum* umfaßt die medialen und intermediären Anteile des Kleinhirns (*Vermis cerebelli* und größter Teil des Vorderlappens). Reizungen der medialen Zone des Vorderlappens ergaben eine Bahnung der Beuger und Hemmung der Strecker auf der ipsilateralen Seite, auf der kontralateralen Seite den gegenteiligen Effekt.

Wurden mehr die intermediären Anteile des Vorderlappens gereizt, so zeigte sich eine Zunahme des Extensorentonus auf der gleichen Seite, Abnahme auf der Gegenseite. Bahnungs- und Hemmungsgebiete überlappen sich so stark, so daß jeweils mehr fördernde oder mehr hemmende Impulse weitergeleitet werden. Dies geschieht über efferente Bahnen hauptsächlich zu den Bahnungs- und Hemmungszonen der *Formatio reticularis*, von dort über absteigende reticuläre Faserverbindungen und Zwischenneurone zu den

Alpha- und Gamma-Motoneuronen. Eine Rückmeldung erfolgt über den Tractus spinocerebellaris zum Kleinhirnvorderlappen und seinen Kernen (Nucleus fastiguus, Nucleus globosus, Nucleus emboliformis) - 57, 258.

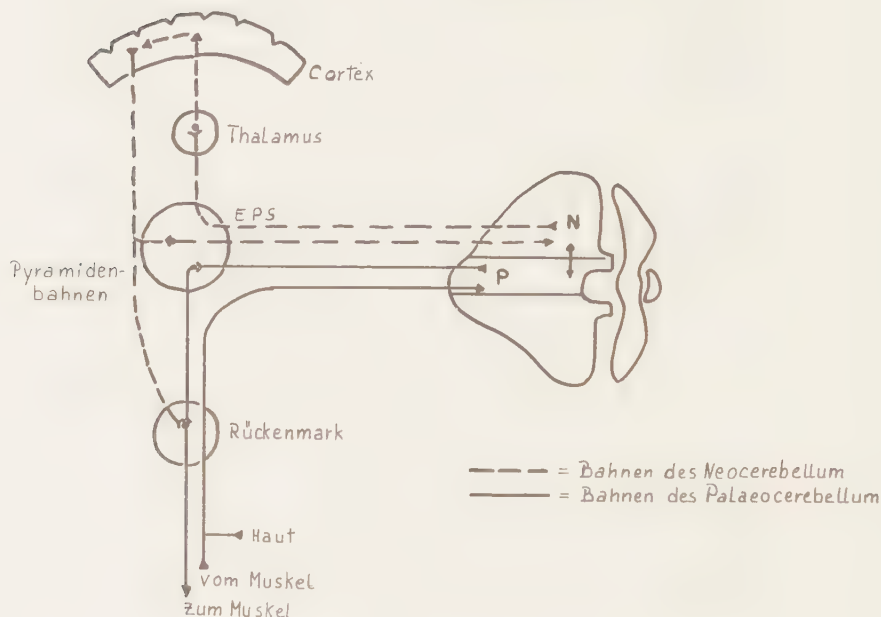


Abb. 11:

Schema der wesentlichsten Verbindungen des Palaeocerebellum (P) und des Neocerebellum (N), die in die Regelung des Muskeltonus mit eingreifen. Die Anteile des extrapyramidal-motorischen Systems (EPS) sind hier nicht weiter differenziert (nach CASPERS, 1970)

Vom Neocerebellum, das den größten Teil des Hinterlappens mit dem Nucleus dentatus umfaßt, geht eine indirekte Beeinflussung des Muskeltonus aus. Bei

Kleinhirnzerstörung zeigt sich neben einer charakteristischen Asynergie eine schwere Myohypotonie, die auf einen Ausfall neocerebellärer Einflüsse auf den Cortex zurückgeführt wird.

Corticale Impulse gelangen über die Pyramidenbahn und deren Kollaterale, weiter über die Brückenkerne zum Nucleus dentatus, von dort über den Thalamus zurück zum Cortex. Auf diese Weise werden die vom Cortex in das Kleinhirn projizierten Erregungsmuster für den Muskeltonus entsprechend den peripheren Meldungen modifiziert an die motorische Rinde zurückgegeben, so daß eine koordinierte Tonusverteilung der gesamten Muskulatur gewährleistet wird - 258.

Der Einfluß des Vestibularissystems besteht hauptsächlich in einer Modulierung der Muskelspannung bei Änderung der Körperlage durch Halte- und Stellreflexe vor allem an den Extensoren sowie den Hals- und Augenmuskeln.

Von den Vestibulariskernen in der Rautengrube ziehen Faserverbindungen über den Tractus vestibulospinalis zum Interneuronenbett der tieferen Rückenmarkssegmente, von wo die Impulse auf Alpha- und Gamma-Motoneurone umgeschaltet werden. Weiterhin verlaufen Fasern mit dem Fasciculus longitudinalis medialis abwärts zu den Hals- und Brustmarksegmenten sowie aufwärts zu den Augenmuskelnkernen. Dem Kleinhirn und dem extrapyramidal-motorischen System fließen über die Formatio reticularis ebenfalls vestibuläre Impulse zu - 57, 258.

3. Das grobe Ausgangsmuster für Muskelspannung im Cortex erfährt durch dessen zahlreiche Verbindungen mit den Basalganglien über Neuronenkreise eine mannigfache Änderung. Nur ein geringer Anteil der Pyramidenbahnen beeinflusst die spinalen Motoneurone direkt, während die meisten Neuriten an den Zwischenneuronen in der Nähe des Hinterhornes enden, die dieselben

Neurone aktivieren, die im segmentalen Reflexbogen eingeschaltet sind - 128. Reizversuche durch Einzelreize und Reizserien in der präzentralen Beinregion des Affen zeigten, daß im entsprechenden Rückenmarksegment die Entladungsfrequenz der Alpha-Motoneurone gesteigert, die der Gamma-Motoneurone gesteigert oder gehemmt werden konnte - 3. Untersuchungen an der Katze ließen erkennen, daß durch rechtsseitige Pyramidotomie die linksseitige Gammaaktivität verringert wurde, sich nur wenige Alpha-Spikes entluden und dadurch eine Verminderung des Flexorentonus manifest wurde - 313. Die wichtigsten Strukturen des Subcortex, die in eine Regelung des Muskeltonus eingreifen, sind der Thalamus, mit seinen Verbindungen zum Pallidum, das Limbische System, der Hypothalamus und der Nucleus niger. Über diese Systeme, die dem extrapyramidalmotorischen System angeschlossen sind, erhalten Affektlage und Emotion einen wesentlichen Einfluß auf die Muskelspannung. Wuteffekte ließen sich an der Katze besonders durch Reizung des lateralen Hypothalamus hervorrufen - 128. Vom Hypothalamus besteht morphologisch über den Fornix, die Stria terminalis und die ventrale Mandelkernstrahlung eine Verbindung zum Limbischen System. Auch von diesen Substraten ließen sich, jedoch mit höherer Reizstärke, Wut und gelegentlich Angriffslust erwirken - 305.

Das für Affektivität entsprechende anatomische Substrat ist nach der Theorie von Papez durch den Papezschen Zirkel gegeben, dessen wesentliche Elemente Strukturen des Limbischen Systems sind. In diesen neuroanatomischen Erregungskreis sind die Kerne des vorderen Thalamus eingeschaltet, von dem Fasern zum Cingulum ziehen und von dort über Hippocampus, Fornix und Tractus mamillothalamicus zurück zum Thalamus. Durch den hypothalamischen Anschluß findet dieser Erregungs-

kreis Zufluß von affektiv und triebhaft gefärbten Erregungen, die hier kreisen und sich aufschaukeln können. Sensorische und sensible Afferenzen können somit im Thalamus affektiv besetzt und dann im wesentlichen der Area 9 und 10 der Großhirnrinde zugeleitet werden - 305.

Erfährt der Affekt hier keine weitere Beantwortung, so resultiert eine Affektspannung, die über die Fasciculi corticothalami und interlaminären Kerne des Thalamus in den Nucleus ventralis anterior thalami reflektiert werden soll. Dessen starke Faserverbindungen mit dem Pallidum internum wird als Pallidothalamische System bezeichnet. Da das Pallidum dem extrapyramidalmotorischen System angehört deutet HASSLER (1964) es als wesentliche Kontaktstelle zwischen Muskel und Psyche und gilt als "zentrale Repräsentanz der Muskelspannung". Ausschaltung dieses pallidären Systems hat eine Verminderung des Muskeltonus und des mimischen Ausdrucks in der gegenseitigen Körperhälfte zur Folge - 128.

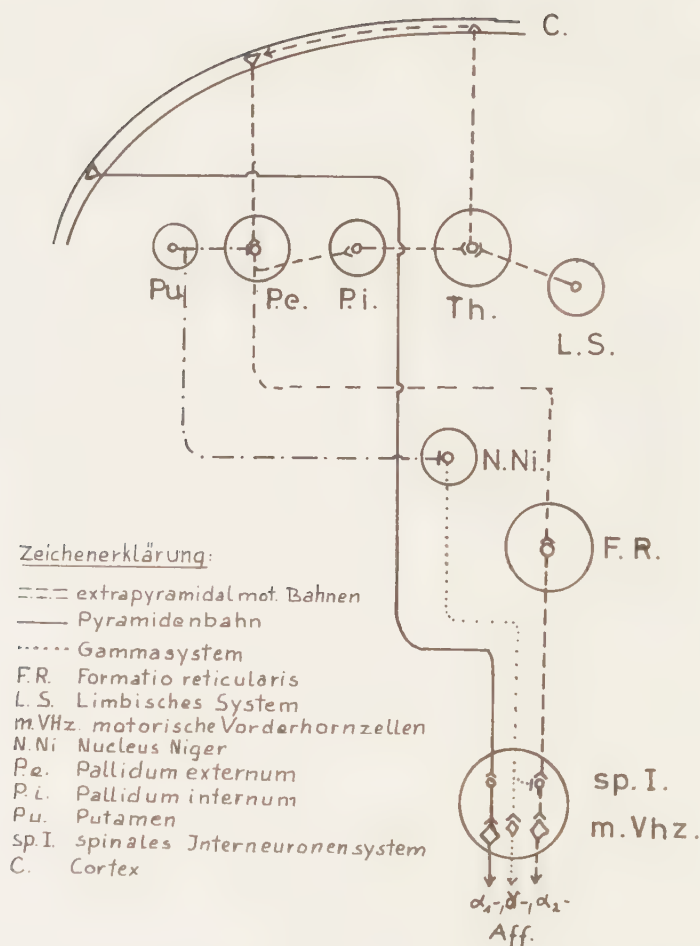


Abb. 22:
Schematische Darstellung der Regelung des Muskel-
tonus über den Cortex und subcorticalen Strukturen

Wie in Abbildung 22, S. 55, schematisch skizziert ist, durchlaufen die efferenten Impulse von extrapyramidalen Rindenfeldern des Cortex größtenteils das Neuronensystem des Pallidum externum, das gleichzeitig hemmende Fasern vom Striatum erhält. Von hier können zum einen die Erregungen vermittelt Kollaterale über das pallidothalamische System und thalamocorticale Verbindungen an die Hirnrinde zurückgegeben und somit die motorischen Informationen mit der bestehenden Affektlage koordiniert werden. Zum anderen bestehen vom Pallidum externum starke Faserverbindungen zur Formatio reticularis des Mittelhirns der Gegenseite. Über den Tractus reticulospinalis kann somit der Reflexbogen des tonischen Dehnungsreflexes im Bereich der Zwischenneurone im Sinne der Bahnung beeinflusst werden - 128, 305.

Antagonistisch zum pallidären System soll die Substantia nigra des Mittelhirns wirken - 128. Der Nucleus niger wird zum größten Teil vom motorischen Cortex gebahnt, hingegen von der Area 4s und dem kleinzelligen Anteil des Striatum hemmend beeinflusst - 220, 305. Die vorderen kleinzelligen Anteile des Nucleus niger sollen einen ständigen hemmenden Einfluß auf das Pallidum ausüben. Vom großzelligen Anteil ziehen nigrospinale Fasern direkt oder unter Zwischenschaltung der Formatio reticularis zu den Gamma-Motoneuronen, deren Aktivität sie im Sinne der Bahnung fördern, während abzweigende Kollaterale hemmend auf die Zwischenneurone des tonischen Dehnungsreflexes wirken. So gesehen stellt die Substantia nigra nach HASSLER (1964) die "zentrale Repräsentanz des Gamma-systems" dar, über dessen Gammaschleife die muskelspannungsändernde Alphaaktivität gesteuert wird.

Zusammenfassend läßt sich die corticale und sub-corticale bzw. pyramidale und extrapyramidale Steuerung des Muskeltonus folgendermaßen darstellen: Die tonischen Alpha-Motoneurone stehen unter bahnnendem Einfluß des Cortex und Pallidum und werden gehemmt von der Substantia nigra. Die Gamma-Motoneurone, die deren Aktivität über Gammafasern und Muskelspindeln steuern, unterliegen einem bahnenden Einfluß seitens der Substantia nigra über die Reticularisformation und werden von seiten des Cortex ebenfalls über die Formatio reticularis gehemmt. Durch das System des Thalamus mit seiner Wechselbeziehung zum Pallidum, Limbischen System und Hypothalamus nehmen auch Emotion und Affektlage Einfluß auf den ruhenden Muskel, indem sie die Alpha-Vorderhornzellentätigkeit im Sinne der Bahnung beeinflussen können.

V Pathophysiologie des Muskeltonus

=====

Eine Störung des normalen Tonus der quergestreiften Muskulatur ist hinsichtlich der zahlreichen zentralen Systeme, die in seine Regelung eingreifen, auf vielfältige Weise möglich. Grob gesehen wären Krankheiten, die primär oder sekundär bedingt, einen Hypertonus der Muskulatur aufweisen, zu unterscheiden von denen, die einen Hypotonus der Muskulatur zeigen. Da von den zentral wirksamen Muskelrelaxantien eine Erschlaffung der Muskulatur erwartet wird, sei hier in erster Linie eine pathophysiologische Beschreibung derjenigen Störungen gegeben, die mit einem muskulären Hypertonus einhergehen, wie zum Beispiel Spastik, Rigor, Tetanus, Epilepsie, rheumatisch bedingte Muskelverspannungen.

1.) Spastik und Rigor

Nach HUFSCMIDT und WAPPENSCHMIDT (1961) ist das Bild der Spastik eine Folge der Pyramidenbahnschädigung, beziehungsweise ihrer vollständigen Unterbrechung, die zum Beispiel durch Multiple Sklerose, Syringomyelie oder spinale Gefäßprozesse bedingt sein kann - 220. Dabei kommt es pathologisch neben einem erhöhten Strecktonus auch zu einem gesteigerten Reflexgeschehen, als Folge einer Gammahyperaktivität - 147, 229 , 258.

Die Rigorgenese wird, wie im Falle des Parkinsonsyndroms, mit pathologischen Veränderungen der Substantia nigra in Verbindung gebracht - 220, 229 .

Für den ebenfalls erhöhten Muskeltonus und die lebhaften Dehnungsreflexe ist eine Alphahyperaktivität verantwortlich - 229 , 286.

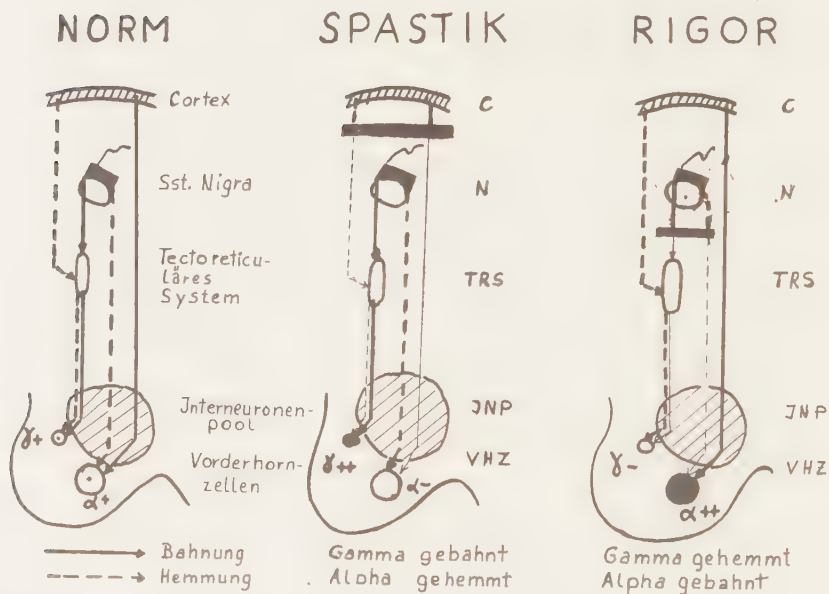


Abb. 23:
Bahnende und hemmende Einflüsse auf die Alpha- und Gammavorderhornzellen im Normalzustand, bei Spastizität und Rigidität (nach PATEISKY, 1964)

Wie in Abbildung 23 a schematisiert dargestellt ist, unterliegen normalerweise die Gammavorderhornzellen bahnenden und hemmenden Einflüssen von Seiten der Formatio reticularis, die ihrerseits von der Substantia nigra als "zentrale Repräsentanz des Gamma-

systems" stark gebahnt und von corticalen Anteilen hemmend beeinflusst wird. Die Alpha-Vorderhornzellen erhalten hingegen von der Substantia nigra her Hemmung, vom Cortex her Bahnung - 229 . Wie den physiologischen Ausführungen dieser Arbeit zu entnehmen ist, ist die Aktivität beider Vorderhornzellarten über die periphere Muskelschleife und das spinale Interneuronennetz weitgehend aufeinander abgestimmt.

Besteht eine zerebral bedingte Spastizität (Abbildung 23 b, S. 59), so fällt einerseits der hemmende Einfluß des Cortex über das reticulospinale System auf die Gammavorderhornzellen weg, so daß die jetzt überwiegenden bahnenden Impulse eine Gammahyperaktivität verursachen. Andererseits werden die Alpha-Vorderhornzellen wegen der Pyramidenbahnläsion nicht genügend gebahnt, weshalb sich nur die hemmenden Einflüsse von Seiten der Substantia nigra durchsetzen, so daß eine gleichzeitige Hypoaktivität der Alpha-Vorderhornzellen resultiert - 7, 229 . Betrachtet man die Spastik als einen gestörten biologischen Regelvorgang - 285, so kommt es bei gleichbleibender Gesamtmuskellänge durch die erhöhte Gammaaktivität in den Muskelspindeln zu einer Sollwertverstellung im Fühler (Ia und II-Fasern), indem deren Empfindlichkeit auf Längenänderungen erhöht wird. Das führt weiterhin dazu, daß die Spindellänge als Regelgröße, an die sich der Gesamtmuskel reflektorisch angleicht, die Stellgröße, nämlich die Kontraktion der Arbeitsmuskulatur, nicht mehr richtig einregelt, so daß es schon bei geringfügigen Längenänderungen des Muskels und damit der Muskelspindeln zu einer stärkeren Verkürzung und Tonisierung als normal kommt.

Beim Rigor kommt es durch den Ausfall der Substantia nigra zum Wegfall bahnender Einflüsse auf die Gamma-Vorderhornzellen sowie hemmender Einflüsse auf die Alpha-Vorderhornzellen, so daß letztere, gebahnt vom Cortex, Hyperaktivität zeigen, während die Gamma-Vorderhornzellen, zu denen jetzt im wesentlichen hemmende Impulse über das cortico-reticulospinale System gelangen, hypoaktiv reagieren. Da die Substantia nigra gleichzeitig einen hemmenden Einfluß auf das Pallidum, der "zentralen Repräsentanz des Muskeltonus", ausübt, kommt es bei einer Nigraläsion zur Erhöhung der Aktivität des extrapyramidalen Systems, die sich direkt über pallido-thalamo-corticale Neuronenschaltung und das spinale Interneuronenbett auf die Alpha-Vorderhornzelle auswirkt - 229 .

Durch die Hyperaktivität der Alpha-Vorderhornzellen kommt es im Gegensatz zum spastisch gelähmten Muskel schon in Ruhe zu einer Übertonisierung des Rigormuskels - 286. Bei der passiven Bewegung einer Extremität kommen aufgrund der gesteigerten Dehnungsreflexaktivitäten durch einen geringen Spannungszuwachs die Golgiafferenzen hemmend zum Zuge, so daß ein konstanter zäher Widerstand("Zahnradphänomen") spürbar wird - 220, 258.

Durch den Ausfall des Gammasystems fehlt der Muskulatur beim Rigor die fein abgestufte Koordination entsprechend der bahnenden und hemmenden Einflüsse, so daß Agonist und Antagonist eine gleichzeitige Tonuserhöhung aufweisen. Die Entkopplung der Muskelspindel von der zentralregulatorischen Gammainnervation führt bei jeder Willkürbewegung zu einer abnorm starken Muskelanspannung, die einem flüssigen Bewegungsablauf entgegenwirken - 220.

2.) Tetanus

Durch das Tetanustoxin treten in der Regel zuerst tonische Krämpfe der Kiefer-, Zungen- und Nackenmuskulatur auf, später auch der Bauch- und Rückenmuskulatur sowie der Bein- und Oberarmmuskulatur. In schweren Fällen erfolgt ein Krampf der Atemmuskulatur, der zum Tode führt - 82, 189.

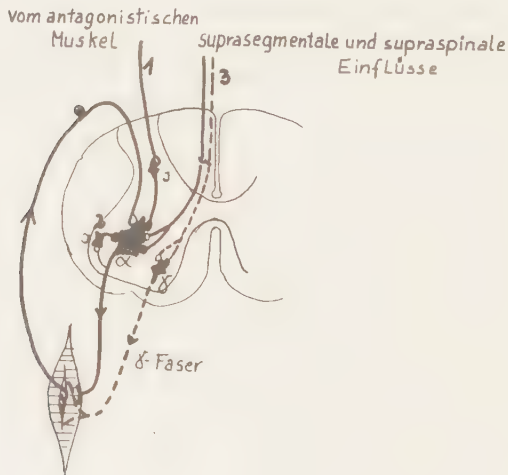


Abb. 24:
Wirkort des Tetanustoxins im Rückenmark. Die inhibitorischen Endigungen (schwarze Endknöpfe) auf die Vorderhornzellen werden durch das Toxin blockiert (modifiziert nach LAURENCE und WEBSTER, 1963)

Pathophysiologisch sollen ähnlich wie beim Strychnin die inhibitorischen Einflüsse auf die Vorderhornzellen blockiert werden (s. Abbildung 24). Durch die Unterbrechung hemmender Impulse vom antagonistischen

Muskel (1), von den Renshaw-Zellen (2) und von anderen spinalen und supraspinalen Systemen (3) kommt es zu einem Überwiegen bahnender Antriebe auf Alpha- und Gamma-Motoneurone des Rückenmarks, die somit die Tonuserhöhung der Muskulatur bedingen und je nach Stärke das Krampfgeschehen diktieren. Die polysynaptischen Reflexe sind durch die gesteigerte Aktivität der Motoneurone stark erhöht, die monosynaptischen bleiben jedoch unverändert. Letztlich erblickt man den Wirkungsmechanismus darin, daß das Tetanustoxin die Freisetzung des inhibitorischen Transmitters verhindert - 82, 189.

3.) Rheumatische Erkrankungen

Die schmerzhafte, erhöhte Muskelspannung ist ein Hauptsymptom aller krankhaften Störungen, die unter den Krankheitsbegriff "Rheumatismus" fallen, der eigentlich nur eingeeengt auf die entzündlichen Formen der rheumatischen Erkrankungen angewandt werden sollte, zu dem aber auch die Krankheiten mit dem Rheumasymptom wie Arthrosen, Spondylosen und Fibrositis eingereiht werden - 214.

Pathogenetisch sind beim Zustandekommen der Funktions-, Gewebs- und Organstörungen des "Rheuma" somatische und psychische Faktoren zu berücksichtigen deren Anteile bei den einzelnen Krankheiten sowie individuell sehr verschieden sind - 214. Eine Relation zwischen psychischen und somatogenen Faktoren bei den Hauptgruppen des "Rheumatismus" gibt die Abbildung 25, S. 65, - 214 (1964).

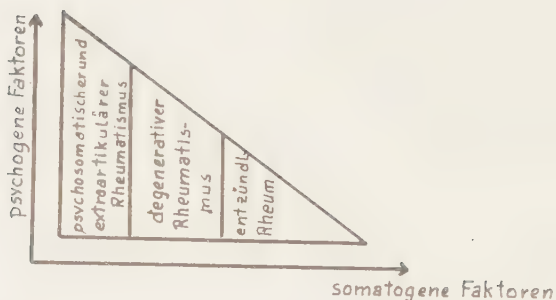


Abb. 25:
Relation psychogener und somatogener Faktoren
bei den Hauptgruppen des rheumatischen Formen-
kreises (nach MOLL, 1964)

Auslösende somatische Faktoren können krankhafte Zustände an Gelenk, Muskel, Sehne oder Nerv sein. Pathophysiologisch kommt es durch die pathologische Reizung der sensiblen Nervenendigungen über die schmerzleitenden Neuronen sowie reflektorisch über die Gammafaser auf die Muskelspindeln zur Erhöhung des Muskeltonus. Zugleich soll die Formatio reticularis durch die ascendierenden Reize ihre "hemmend-adaptierende Wirkung" auf das Gammasytem verlieren - 42. Durch die Übertonisierung der betroffenen Muskelfasern erfolgt eine Schmerzsteigerung, die ihrerseits wiederum die Muskelspannung erhöht, so daß sich dieser Prozeß zu einer "Schmerz-Spannungs-Spirale" aufschaukeln kann - 214.

Aus der schematischen Abbildung 25 geht hervor, daß besonders der extraartikuläre Rheumatismus (Synonyma: Weichteilrheumatismus, Fibrositis) vorwiegend als psychosomatische Erkrankung angesehen wird, wobei die

somatischen Manifestationen als Folge eines emotionalen Spannungszustandes (z.B.: Angst, Konfliktsituationen) entstehen - 214. Nach BLOMFELD (1964) sind, wie Abbildung 26 darstellt, drei Wege möglich, über die eine somatische Manifestation im mesenchymalen Gewebe hervorgerufen werden kann: über das Endokrinium, über das neurovegetative System und über das descendierende reticuläre System.

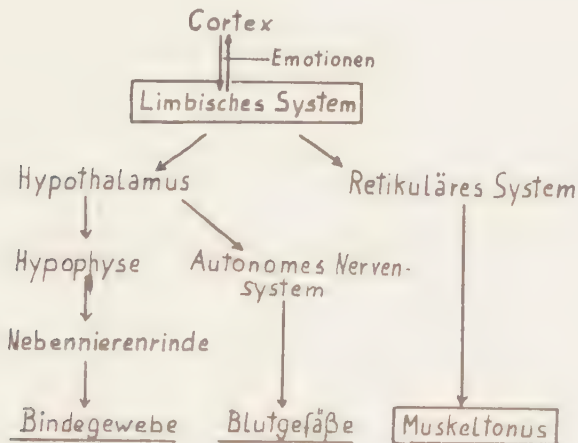


Abb. 26:
Die Wirkung der Emotion auf mesenchymale Gewebe und den Muskeltonus über das limbische System (nach BLOMFELD, 1964)

Der Hypothalamus, der sowohl die Hypophyse und Nebennierenrinde, als auch das autonome Nervensystem kontrolliert, sowie die Formatio reticularis werden vom Limbischen System beeinflusst. Somit gewinnen psychische Faktoren Einfluß auf mesenchymale Strukturen, die dort pathologische Veränderungen bedingen

können, insbesondere eine Steigerung des Muskeltonus - 34.

Durch oftmals hinzutretende Schmerzphänomene, die die emotionelle Komponente, nämlich Angst vor dem zu erwartenden Schmerz, verstärken, bildet sich ein sich autonom unterhaltender "circulus vitiosus" aus (s. Abbildung 27,), der eine weitere Intensivierung der oben erwähnten Schmerz-Spannungsbeziehung darstellt - 214, 305.

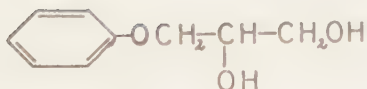


Abb. 27:
Der Circulus vitiosus der Schmerz-Angst-Muskelspannungs-Beziehung

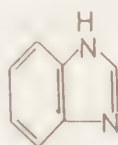
C) Historisches und Übersicht über die zentralen Muskelrelaxantien

Untersuchungen in Frankreich enthüllten 1910, daß Phenoxypropandiol ("Antodyne"), s. Strukturformel, bei Tieren eine reversible schlaffe Lähmung der Skelettmuskulatur hervorrief - 81, 1943 berichtete GOODMAN über ähnliche Wirkungen nach Benzimidazolzufuhr, einer Substanz, die sich chemisch von der ersteren unterscheidet (s. Abbildung 28, S. 68)

Das Interesse an den relaxierenden Eigenschaften der Glycerinäther, die mit dem Phenoxypropandiol verwandt sind, entstand neu, als BERGER und BRADLEY 1946 die muskelentspannende und psychotrope Wirkung des Mephenesin beschrieben. Bei der klinischen Prüfung stellten sich die kurze Wirkungsdauer dieses Pharmakons sowie seine hämolytischen Begleiteffekte als sehr nachteilig heraus, so daß es bald wieder dem Markt entzogen wurde. Da Mephenesin in gewöhnlichen Dosen keine deutlichen Auswirkungen auf Blutkreislauf und Atmung zeigte, worin man einen entscheidenden Vorteil gegenüber bisher bei pathologischen Muskelspannungsverhältnissen angewandten Pharmaka sah, setzte bald darauf eine intensive Suche nach therapeutisch günstigeren Mitteln aus dieser Stoffgruppe ein. Diese führte zur Entwicklung des Guajakolglyzerinäthers, weiterhin durch Carbamatsubstitution zum Mephenesincarbamat, Methocarbamol, Styramat und Phenprobamat und durch Dicarbamatsubstitution zum Meprobbamat, Carisoprodol und Tybbamat.



„Antodyne“



Benzimidazol

Abb. 20:
Strukturformeln von „Antodyne“ und Benzimidazol

Das 1950 von LUDWIG und PIECH syntetisierte Meprobamat wies neben muskelrelaxierenden Eigenschaften in erster Linie einen beruhigenden Effekt bei gesteigertem emotionellem Verhalten von Mensch und Tier auf, so daß dieses Pharmakon als ein Standardtransquillizer mit deutlichen muskelerschlaffenden Wirkungen in die Therapie eingeführt wurde - 310.

Bei eingehenden Forschungsarbeiten, die sich insbesondere an der Hemmung polysynaptischer Bahnen sowie an der Aktivitätsdämpfung vor allem subcorticaler Strukturen wie *Formatio reticularis*, limbisches System und Thalamus orientierten, wurden weitere Muskel- und Psychorelaxantien unterschiedlicher Herkunft entwickelt (s. Tabelle 1, S. 70), von denen in den letzten zehn Jahren die Stoffgruppe der Benzodiazepine eine große Bedeutung gewonnen haben. Ihre bekanntesten Vertreter Chlordiazepoxyd und Diazepam, denen nach ausgedehnten pharmakologischen und klinischen Prüfungen ausgeprägte transquillisierende wie auch deutliche muskelrelaxierende Qualitäten zuerkannt werden, haben Einzug in den Therapieplan fast aller medizinischer Sparten genommen, in denen muskulärer Hypertonus und gesteigerte Emotionalität als primäre oder begleitende Krankheitssymptome zu verzeichnen sind.

Die folgende Tabelle gibt eine Zusammenstellung der in dieser Arbeit zentral wirksamen Muskelrelaxantien:

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten zentral wirkenden Muskelrelaxantien

Stoffgruppen u. Kurzbezeichnung zentraler Muskelrelaxantien	Chemische Bezeichnung	Handelsnamen
<u>1. Glyzerinderivate (Propandiole)</u>		
<u>a) phenylsubstituierte Propandiole</u>		
- Mephesisin	3-o-Toloxyl-1,2-propandiol	Hyanesin, Tolxepal
- Guajakollglyzerinäther		Reorganin, Resyl
<u>b) Carbamatderivate von a):</u>		
- Mephesisincarbamat	3-o-Toloxyl-1,2-propandiol-1-carbamat	Tolseram
- Methocarbamol	3-o-Methoxyphenoxy 1,2-propandiol-1-carbamat	Robaxin
- Styramat	2-Phenyl-2-hydroxyäthyl-carbamat	Sinarax
- Phenprobamat	8-Phenyl-propyl-carbamat	Gamaquil
<u>c) Dicarbamatderivate des Propandiole</u>		
- Meprobamat	2-Methyl-2-n-propyl-1,3-propandiol-dicarbamat	Miltown, Cyron
- Carisoprodol	N-Isopropyl-2-methyl-2-propyl-1,3-propandiol-dicarbamat	Equanil, Soma
- Tybamat	2-Methyl-2-propyltrimethylen-butylcarbamat-carbamat	Soma, Somnam, Sola
		Solacem
<u>2. Benzazol derivate</u>		
- Zoxazolamin	2-Amino-Schlerobenzazol	Flexin
- Chlorzaxeton	5-Chlorbenzoxazolinen	Karoflex
<u>3. Derivate aus verschiedenen Substanzgruppen:</u>		
- Chlormezanon	2-(4-Chlorophenyl)-3-methyl-4-methothiazanon-4-dioxyd	Tranlepax
- Baneodioxanderivat	2-(8-Methoxypropylamino)ethyl-4,4-benzodioxan-hydrochlorid	Rutoflex
<u>4. Benzodiazepinderivate:</u>		
- Chlordiazepoxyd	7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-Oxyd	Librium
- Diazepam	7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-Oxyd	Valium

II Pharmakologische und klinische Prüfungsmethoden der zentralen Muskelrelaxantien

=====

HOFRICHTER und Mitarbeiter (1967) stellen heraus, daß zur Erkennung und Differenzierung zentral angreifender Muskelrelaxantien seit der Entwicklung des Mephenesins folgende Kriterien gefordert wurden:

1. "vorübergehende Lähmung mit Erschlaffung der Skelettmuskulatur,
2. Aufhebung des Pinnareflexes der Maus mit Dosen, die den Cornealreflex noch nicht unterdrücken,
3. Herabsetzung der Hypermotilität und der Rigidität, hervorgerufen durch Strychnin oder Tetanustoxin oder Dezerebrierung,
4. Hemmung polysynaptischer Spinalreflexe"

(zitiert nach HOFRICHTER et al., 1967, Arzneimittel-Forsch., 17 (1967), 242).

Die meisten Muskelrelaxantien sind jedoch nicht nur auf diese genannten Kriterien untersucht worden, sondern auch auf andere Funktionen des zentralen Nervensystems, um den Grad ihrer Wirkungsspezifität zu bestimmen. So prüfte man die Wirkung dieser Pharmaka auch auf höhere Funktionen des Nervensystems und beobachtete dabei die Veränderungen im EEG sowie die Beeinflussung der darin durch Reizung subcorticaler Strukturen wie Formatio reticularis oder Thalamus hervorgerufenen Antworten (arousal reaction oder recruiting response). Ebenso regelmäßig studierte man die antikonvulsiven Eigenschaften der Muskelrelaxantien. Nachfolgend seien einige der am häufigsten angewandten Prüfungsmethoden vornehmlich in ihrer physiologischen Bedeutung kurz dargestellt.

1. Testmethoden zur Prüfung der muskelrelaxierenden Wirkung

Rutschtest:

Dieser Test wurde zumeist mit Mäusen am Schräggitter durchgeführt. Dabei ermittelte man von der zu

prüfenden Substanz diejenige mittlere effektive Dosis (ED_{50}), bei der sich 50% der Mäuse nicht mehr am geneigten Gitter halten konnten und abrutschten. Während die meisten Autoren für den Verlust der Haltekraft eine Verminderung des Muskeltonus verantwortlich machen, konnte STILLE (1962) bei Schwellendosen für die Rutschwirkung keine Abnahme des Muskeltonus feststellen. Er sieht die Ursache des Rutscheffektes in einem beginnenden Ausfall der Streckreflexe.

Seitenlagentest:

Die Seitenlage indiziert den Ausfall von Halte- und Stellreflexen ("righting reflex" nach BERGER und BRADLEY, 1946), die für die Regulierung der Kopf- und Körperhaltung verantwortlich sind. Da die Afferenzen aus den Labyrinthen, der Haut, den Gelenk- und Muskelrezeptoren im reticulären Bereich des Hirnstammes integriert werden und in erster Linie der Muskeltonus der Halsmuskulatur für eine entsprechende Kopfhaltung und damit auch der Körperhaltung eingeregelt wird - 281, kommt es bei einem Verlust dieser Stellreflexe zu einem Tonusverlust insbesondere der Halsmuskulatur und damit zu einer Änderung der Körperhaltung, die letztlich zur Seitenlage führt - 258.

Lösung der Dezerebrierungsstarre:

Das Bild des Rigor nach Dezerebrierung kann durch zwei Techniken erhalten werden: durch intercolliculäre und durch anämische Dezerebrierung.

Die erste Form der Dezerebrierung geht auf Sherrington (1898) zurück - 72, 281. Wird beim Versuchstier (zumeist Katze) in der Gegend der Vierhügelplatte eine Querschnittsläsion gesetzt und das Großhirn abgetragen, so kommt es zu einer Enthemmung des Bahnungsgebietes für die Muskulatur, besonders der Strecker,

in der Hirnstammreticularis (s. Teil A, IV). Es soll sich hierbei in erster Linie um eine gemischte Hypertonie aus Spastizität und Rigidität handeln, da elektrophysiologisch in erster Linie eine verstärkte Impulsaussendung zu den Gamma-Motoneuronen festzustellen ist, so daß die Dehnungsempfindlichkeit der Muskelspindeln erhöht ist und es somit erst sekundär zu einer vermehrten Aktivität des tonischen Dehnungsreflexes kommt - 258, 281.

Bei der zweiten Technik wird durch Ligatur der Hirngefäße (A. basilaris und A. carotis) die Blutzufuhr zum Cortex cerebri gedrosselt. Es entwickelt sich eine schwere Rigidität, die durch Wegfall der corticalen Hemmung des reticulospinalen Systems zu erklären ist, wobei die stimulierende Wirkung der subcorticalen Zentren nicht gehemmt sein soll, so daß vorwiegend eine Hyperaktivität der Alpha-Motoneurone resultiert - 72.

Hemmung polysynaptischer Spinalreflexe:

Wegen ihrer günstigen Größe wurden Katzen und Hunde am häufigsten für diese Reflexversuche verwendet. Dabei führte man die Untersuchungen an verschiedenen Präparationen aus: am narkotisierten, intakten Tier, am spinalisierten oder am dezerebrierten Tier. Seitdem jedoch bekannt war, daß durch zentral wirkende Muskelrelaxantien mit einer additiven oder potenzierenden Wirkung auf Anaesthetika wie z.B. auf Barbiturate zu rechnen ist, zog man Tierversuche vor, die relativ frei von Anaesthetikagebrauch waren.

Beim spinalisierten Präparat kommt es, obwohl der Eigenapparat des Rückenmarks noch intakt bleibt, nach Durchtrennung des cervikalen Rückenmarks zunächst zu einem vollständigen Ausfall der Reflexe

(spinaler Schock), der jedoch unter tiefer Anaesthetie minimal gehalten werden kann. Die Reflexe sind nach Abklingen des spinalen Schocks wieder auslösbar. Der Vorteil dieser Präparationsart soll darin liegen, daß aufgrund der Lage der Schnittstelle die supraspinalen Einflüsse auf die spinalen Reflexe entfallen, während sich durch das ständige Vorhandensein eines gewissen Grades an spinalem Schock und eines zwischen 50 und 90 mmHg bei der Katze variierenden mittleren arteriellen Blutdrucks Unterschiede in den Versuchsergebnissen ergeben, die als nachteilig zu werten sind - 72.

Beim dezerebrierten Tier ist in den Versuchsergebnissen zusätzlich der Erregungshintergrund durch das Zusammenspiel exzitatorischer und hemmender Systeme der *Formatio reticularis* zu berücksichtigen - 224. Ihr Einfluß auf das segmentale Interneuronenbett und die Motoneurone ist für die Sensibilität des spinalen Reflexgeschehens von entscheidender Bedeutung, da durch sie letztlich die nervösen Elemente des Rückenmarks in ihrer Erregbarkeit gesteuert werden (s. Teil A, IV).

Der Flexorreflex:

Bei spinalisierten oder dezerebrierten Tieren genügt schon eine geringe Reizstärke, um die Flexoren einer Extremität nach Reizung derselben stark zu kontrahieren und diese dem Reiz zu entziehen. Der Flexorreflex ist somit den multisynaptischen Schutz- oder Fluchtreflexen zuzuordnen - 116.

Die Auslösung des Flexorreflexes erfolgte, wie bei TAUGNER und CULP (1953) eingehend beschrieben wird, durch elektrische Reizung der zentralen Stümpfe des Nervus peroneus und Nervus tibialis in der Kniekehle, wobei gleichzeitig auf der ipsilateralen Seite der

Nervus obturatorius, der Nervus femoralis und der Nervus saphenus möglichst weit zentral durchtrennt waren. Die Exkursionen des Fußgelenkes wurden über eine Hebelvorrichtung auf dem Rußkymographion registriert.

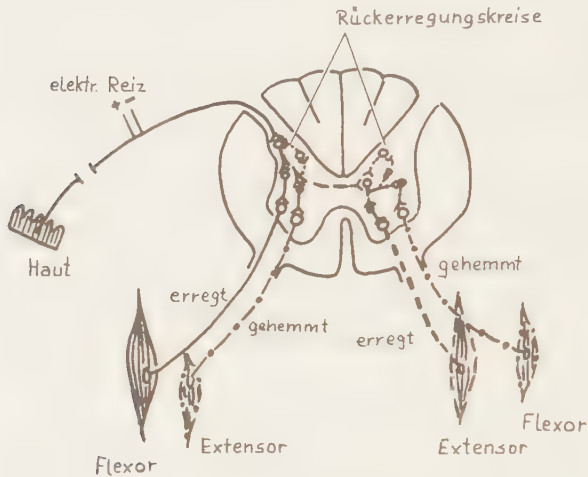


Abb. 29:
Schematische Darstellung des Flexorreflexes und gekreuzten Extensorreflexes mit Rückkoppelungskreisen und reziproker Hemmung

Abbildung 29 gibt eine schematische Darstellung der multisynaptischen Reflexbahn des Flexorreflexes. Die ausgelösten Nervenimpulse werden zunächst ins segmentale Interneuronensystem der homolateralen Seite geleitet und von dort auf die motorischen Vorderhornzellen umgeschaltet. Als kürzester Weg ist dabei ein Reflexbogen mit einem zwischengeschaltetem

Neuron möglich, jedoch die meisten Impulse sollen sich über eine größere Zahl von Zwischenneuronen ausbreiten und folgende typische Bahnen durchlaufen - 116:

- Ausdehnung auf weitere für die Fluchtreaktion notwendige Muskeln,
- Hemmung des antagonistischen Muskels (reziproke Innervation)
- Neuronenkreise zur Aufrechterhaltung von Nachentladungen ("afterdischarges") nach Beendigung des Reizes

Der gekreuzte Extensorreflex:

Kurz nach der Stimulierung des Flexorreflexes kommt es auf der kontralateralen Seite zur Streckung der Extremität, so daß dieser Reflexbogen, wie in Abbildung 29, S. 75, dargestellt, gekreuzter Extensorreflex genannt wird - 116, 258. Der Reflex wird durch elektrische Reizung des zentralen Ischiadicusstumpfes (Durchtrennung von Nervus peroneus und Nervus tibialis) ausgelöst, wobei der kontralaterale Nervus obturatorius, Nervus ischiadicus und Nervus saphenus durchtrennt werden - 293. Die Registrierung erfolgt ebenfalls auf einem Rußkymographion. Es gilt als sicher, daß für den Reflexbogen des gekreuzten Extensorreflexes zwischen dem sensorischen Neuron und dem Motoneuron der Gegenseite eine große Anzahl von Zwischenneuronen eingeschaltet ist - 72.

Bahnung und Hemmung des Patellarsehnenreflexes:

Eine Präparation, die häufig angewandt wurde, untersucht die modifizierende Wirkung der Testsubstanz auf den monosynaptischen Patellarsehnenreflex und auf dessen Beeinflussung nach Stimulierung des Ischiasnerven. Der Patellarreflex wird hierbei durch einen automatisch arbeitenden Reflexhammer rhythmisch ausgelöst, in dem durch eine vorübergehende Dehnung

der Muskelspindeln diese zu Impulsentladungen veranlaßt werden. Der ausgelöste Reflex des Quadrizeps wird myographisch registriert - 72.

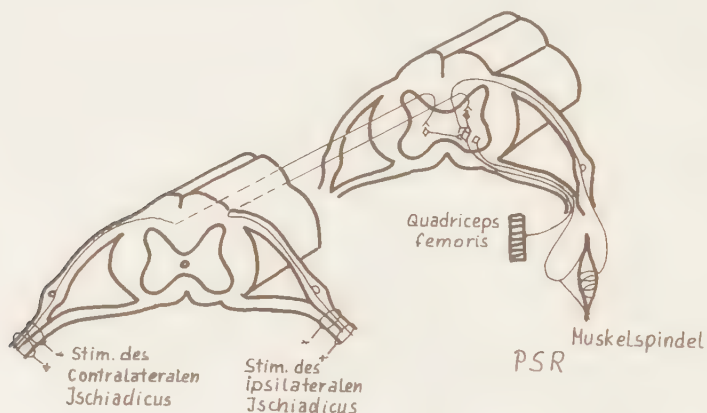


Abb. 30:
Schematische Darstellung der Bahnung des Patellar-sehnenreflexes (PSR) nach elektrischer Stimulierung des contralateralen Ischiadicus sowie Hemmung nach Reizung des ipsilateralen Ischiadicus (modifiziert nach DOMINO, 1956)

Als mögliche Effekte einer elektrischen Reizung des kontralateralen Ischiasnerven ergeben sich je nach den angewandten elektrischen Parametern Fakilitation, Inhibition oder gekreuzte Streckung, die sich über polysynaptische Bahnen, wie in Abbildung 30 dargestellt, auf den Patellarsehnenreflex auswirken - 194. Nach elektrischer Reizung des ipsilateralen Ischiadicus kommt es zu einem hemmenden Einfluß auf den Kniereflex, der nach Annahme von LLOYD (1944) monosynaptisch auf das Motoneuron übertragen wird, während ECCLES und Mitarbeiter (1956) auch einen polysynaptischen Mechanismus

für wahrscheinlich halten.

Hinterwurzel- Vorderwurzel- Präparationen:

Mit Hilfe der elektrophysiologischen Technik kann, wie in Abbildung 31 skizziert, die Aktivität des efferenten Nerven nach Stimulierung des afferenten Nerven an der Hinterwurzel von der Vorderwurzel abgeleitet werden - 193. Diese Präparation ist den vorhergehenden darin überlegen, daß periphere afferente (Muskelspindeln) und efferente Strukturen (Muskelendplatte, Skelettmuskel) eliminiert sind und somit das Ergebnis der Beeinflussung des monosynaptischen und polysynaptischen Reflexbogens durch die Prüfsubstanz direkt von den Rückenmarksstrukturen abgeleitet werden kann - 72. Der elektrische Impuls, der dem Rückenmark über die Hinterwurzel zufließt, führt zu einem charakteristischen Entladungsmuster, das mit Hilfe eines Oszillographen an der Vorderwurzel zu registrieren ist. Das kurzdauernde initiale Spitzenpotential soll den monosynaptischen Weg des Impulses demonstrieren, während die nachfolgenden irregulären, ungefähr 10 msec dauernden Nachpotentiale Entladungen über polysynaptische Reflexbögen anzeigen sollen - 72.

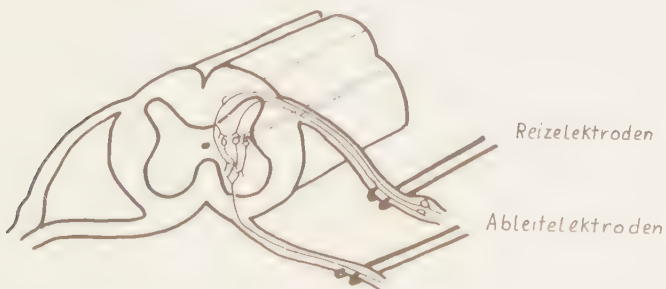


Abb. 31:
Hinterwurzel-Vorderwurzel-Präparation. Nach Stimulierung der Hinterwurzel verläuft die Erregung mono- wie auch polysynaptisch zu den motorischen Vorderhornzellen und kann von der Vorderwurzel abgeleitet werden (nach DALLINO, 1956)

Pinna- und Cornealreflex:

Wird, wie von GOODMAN und Mitarbeitern (1954) beschrieben, die innere Ohrmuschel (Pinna) oder der äußere Gehörgang eines Tieres (Maus, Ratte, Kaninchen, Katze oder Hund) mit einem feinen Haar berührt, so erfolgt eine Drehung und Rückwärtsbewegung der Ohrmuschel. Der Pinnareflex kann ebenfalls durch Reizung der Wurzeln des Trigeminus, Teilen des Vagus und den Wurzeln der ersten drei Cervikalsegmente ausgelöst werden. Die letzte Möglichkeit indiziert gleichzeitig, daß dieser polysynaptische Schutzreflex nicht nur über den Hirnstamm, sondern auch über obere Anteile des Rückenmarks verläuft - 281. Der Cornealreflex (Lidschlußreflex), der mechanisch, chemisch oder thermisch an der Conjunktiva und der Cornea ausgelöst werden kann, bewirkt einen sofortigen Lidschluß, der je nach Reizintensität als kurzer Lidschlag oder als krampfhafter Dauerschluß ausfällt. Der Reiz wird auf der sensiblen Trigeminusbahn (Nervus ciliaris) zum Zentrum geleitet und hier polysynaptisch auf die efferente motorische Reflexbahn, die im Nervus facialis läuft, umgeschaltet.

Der Pinnareflex wurde dann als gehemmt angesehen, wenn von beiden Ohren keine Reaktion mehr ausgelöst werden konnte, der Cornealreflex galt als blockiert, wenn kein Reflex mehr innerhalb einer Sekunde auftrat - 320. Zudem wurde die Reihenfolge des Verschwindens beider Reflextypen festgehalten, da zentrale Muskelrelaxantien im Gegensatz zu sedativ-hypnotisch wirkenden Pharmaka den Pinnareflex durch niedrigere Dosen hemmen sollen als den Cornealreflex - 319.

Der Linguomandibularreflex:

Der Linguomandibularreflex kann durch Stimulierung der Zunge mittels Elektroden ausgelöst werden - 168. Wie in Abbildung 32, S. 81, dargestellt, soll dieser

Reflex über die Formatio reticularis des Hirnstammes laufen und innerviert efferent den Musculus digastricus.

Prüfung der Wirkung auf das reticulospinale System:
Eine häufig angewandte Methode ist die Bestimmung der Wirkung der zentralen Muskelrelaxantien auf den Einfluß verschiedener reticulärer Areale des Hirnstammes auf die spinale Reflexaktivität. Elektrische Reizung der ventromedialen bulbären Reticularisformation erzeugt eine Hemmung des Patellarsehnenreflexes, während eine Stimulierung der mehr mesencephal gelegenen Gebiete der Formatio reticularis einen bahnenden Einfluß auf den Patellarsehnenreflex ausübt - 93, 132, 157. Wie schon in Teil A, IV ausgeführt, verlaufen die neuronalen Bahnen zu den motorischen Vorderhornzellen zum größten Teil polysynaptisch, das heißt, die reticulospinalen Bahnen enden im segmentalen Interneuronennetz, von wo die Impulse multisynaptisch auf die Alpha- und Gammamotoneurone umgeschaltet werden (s. Abbildung 32, S. 81).

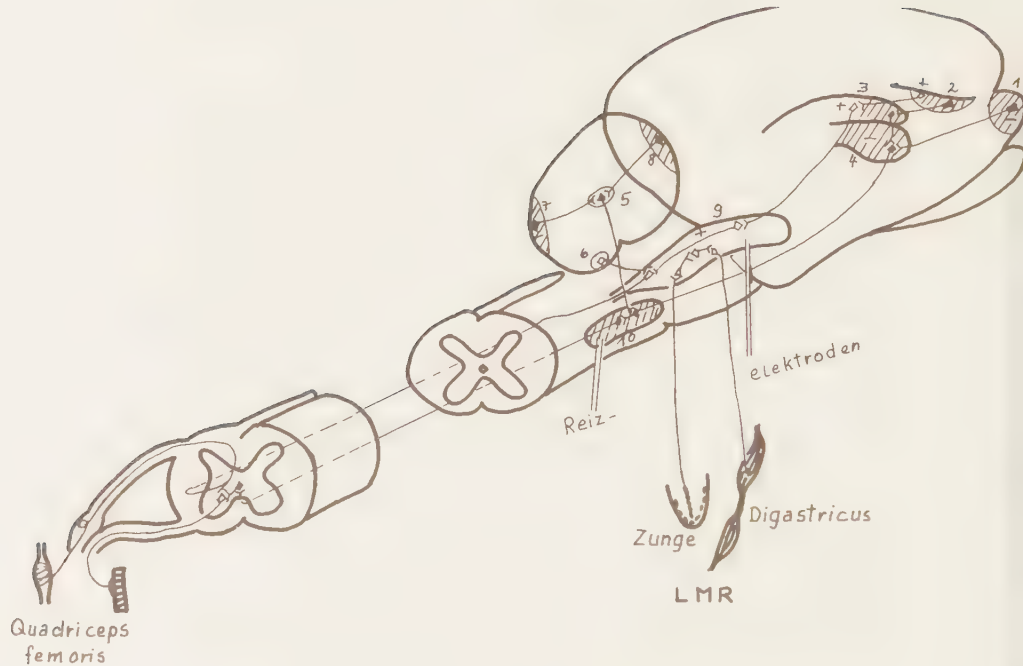


Abb. 32:

Halbschematische Darstellung des Linguomandibularreflexes (LMR) sowie einiger supraspinaler Strukturen, die den Patellarsehnenreflex bahnen (+) oder hemmen (-): 1=Großhirnrinde, 2=Cingulum, 3=Thalamus, 4=Nucleus caudatus, 5=Nucleus fastigijs, 6=Nucleus vestibularis, 7=paramedianes Cerebellum, 8=anteriores Cerebellum, 9=mesencephale Reticularis, 10=medulläre Reticularis (modifiziert nach DOMINO, 1956)

2. Testmethoden zur Prüfung der antikonvulsiven Wirkung

Die antikonvulsiven Qualitäten der zentral wirksamen Muskelrelaxantien wurden zumeist an Mäusen gegenüber chemischen Konvulsiva (Strychnin, Pentylenetetrazol) sowie elektrisch induzierten Krämpfen (maximaler

Elektroschock) untersucht.

Stychnintest:

Strychnin, das Hauptalkaloid der indischen "Brechnuß" (*Strychnos Nux-vomica*), wurde Mäusen in die Schwanzvene injiziert. Bei Tier und Mensch führen toxische Dosen (0,03 - 0,1 g) zu klonischen Entladungen im Rückenmark und zu opisthotonischen Streckkämpfen ohne Bewußtseinsverlust. Der Tod tritt durch Anoxie aufgrund der krampfbedingten Abschwächung der Atmung ein - 82, 184, 281.

Das Bild des Strychninkrampfes ist auf eine erhöhte Erregbarkeit der Rückenmarksneurone zurückzuführen, wobei diesem Effekt nicht eine direkte synaptische Aktivierung zugrunde liegt, sondern eine Blockierung des inhibitorischen Systems. Dadurch kommt es zu einem Überwiegen des exzitatorischen Systems, und es genügt ein geringer taktiler, visueller oder akustischer Reiz, um zu einer synchronen Aktivierung einer großen Anzahl von Motoneuronen zu führen und somit zur eigentlichen Ursache der tetanischen Krampferscheinungen - 82, 184.

Nach STILLE (1962) und ESPLIN und ZABLOCKA-ESPLIN (1970) soll die Wirkung des Strychnin nicht allein auf das Rückenmark beschränkt sein, da auch in der gesamten *Formatio reticularis* erhöhte elektrische Entladungen abzuleiten sind. Die intralaminären Kerne und medialen Kerne des Thalamus sowie der Cortex, der mit Desynchronisation reagiert, sollen von der Krampfaktivität nicht betroffen sein - 281.

Pentylentetrazoltest:

Der Pentylentetrazoltest wurde zumeist nach der von SWINYARD, BROWN und GOODMAN (1952) angegebenen Technik durchgeführt. Nach subkutaner Injektion

von Pentylentetrazol (Pentamethylenetetrazol, Pentytetrazol, "Metrazol", "Cardiazol") zeigen sich bei Mäusen generalisierte, asynchrone klonische Krämpfe mit teilweisem Verlust der Körperhaltung. Eine längere Dauer der Krämpfe führt durch Anoxie zum Tode, da eine reguläre Atemtätigkeit nicht mehr möglich ist.

Nach Injektion von Petylentetrazol in die Schwanzvene der Maus kommt es im Unterschied zum Strychnin, das nur Streckkrämpfe erzeugt, zu maximalen tonischen Krämpfen der Extensoren und Flexoren der vorderen und hinteren Extremitäten - 82, 212.

Dieses Krampfgift übt eine stimulierende Wirkung auf allen Ebenen des zentralen Nervensystems aus, die jedoch im Rückenmark am geringsten erscheint, da am spinalisierten Tier wesentlich höhere Dosen notwendig sind, als am intakten Tier - 82. Im EEG-Bild sollen sich ähnliche "spike and waves"-Muster ergeben wie bei einigen klinischen Attacken von Petit-mal-Epilepsie (s. Abbildung 33).



Abb. 33:
"Spike and wave"-Entladungen bei
Petit mal - Epilepsie im cortica-
len EEG (nach MUMENTHALER, 1969)

Obwohl der Wirkungsmechanismus dieses Analeptikums noch nicht völlig bekannt ist, nimmt man an, daß die exzitatorische Wirkung von Pentylentetrazol auf

eine Abnahme der relativen Refraktärzeit des Nerven zurückzuführen ist und daß die Zeit für die Erholung der zentralen Synapsen verkürzt wird, während zum Beispiel Trimethadion, ein wirksamer Antagonist gegenüber Pentylentetrazol, die Zeit der synaptischen Erholung verlängert. Als Hypothese gilt weiterhin, daß Pentylentetrazol exzitatorische sowie inhibitorische Neuronen stimuliert und daß die konvulsiven Erscheinungen letztlich auf eine Erregung cerebraler Strukturen, die eine relativ geringe Inhibition aufweisen, zurückzuführen ist - 82.

Maximaler Elektroschocktest:

Der maximale Elektroschocktest ist ein Maß für die Fähigkeit antikonvulsiver Mittel, die tonische Extensorkomponente dieser Krämpfe zu unterdrücken. Die Elektroschockkrämpfe werden über Ohrelektroden durch supramaximale Gleichstromstärken ausgelöst, die ungefähr das 7fache (50mA bei Mäusen, 150mA bei Ratten) des Schwellenwertes für minimale Elektroschockkrämpfe (7mA bei Mäusen, 20mA bei Ratten) - klonische Kontraktionen der Gesichts- oder Vorderbeinmuskulatur ohne Verlust der Körperhaltung - betragen - 212, 289. Beim maximalen Elektroschock folgen nach initialen tonischen Beugekontraktionen tonische Kontraktionen der Extensoren (tonische Extensorphase des Elektroschockkrampfes), die auch in generalisierte Krämpfe übergehen können - 212.

3. Methoden zur Prüfung sedativ-transquilisierender Eigenschaften:

Neben der Möglichkeit, eine psychotrope Wirksamkeit der zentralen Muskelrelaxantien durch Beobachtung des Verhaltens von Tieren unter Normalzuständen festzustellen, wurden häufig Tests angewandt, durch die diese Eigenschaft einiger Muskelrelaxantien deutlich zum Ausdruck kommt.

Motilitätstest:

Werden Mäuse aus der gewohnten Umgebung in einen Versuchskäfig gebracht, so zeigen sie eine gesteigerte Motilität ("Orientierungsmotilität"), die auf eine erhöhte Emotionalität zurückzuführen ist und durch psychosedativ wirkende Substanzen vermindert werden kann - 281. Die bei der "Orientierungsmotilität" auftretenden Berührungen der Käfigwände mißt man mit Hilfe eines Zählwerkes, so daß eine 50%ige Hemmung der "Orientierungsmotilität" dann erreicht war, wenn die Berührungshäufigkeit auf die Hälfte des Ausgangswertes herabsank - 281.

Kampf test:

Dieser Test wurde zumeist an Mäusen in Anlehnung an die Arbeiten von TEDESCHI und Mitarbeiter (1959) durchgeführt. Das Kampfverhalten, das sich durch gegenseitiges Beißen offenbart, ließ sich an zufällig ausgewählten Mäusepaaren durch elektrischen Fußschock auslösen, wobei die Kampfepisoden innerhalb eines bestimmten Zeitraumes registriert wurden. War eine gewisse Anzahl von Kampfepisoden durch die Testsubstanz unterdrückt, so wurde das Testergebnis positiv bewertet, wobei letztlich die Dosis angegeben wurde, bei der bei 50% der kämpfenden Paare die geforderte Anzahl von Kampfepisoden gehemmt werden konnte.

Verhaltenstest trainierter Tiere:

In geeigneten Versuchsanordnungen konnten Ratten oder Affen so trainiert werden, daß sie durch Niederdrücken einer Taste in regelmäßigen Zeitabständen einen elektrischen Schlag vermeiden. Verabreichung einer beruhigenden Substanz führt zur Abnahme der Betätigung der Taste, so daß die

Tiere mehr elektrische Schläge erhalten als ohne Vorbehandlung - 241.

Wird die Versuchsanordnung so verändert, daß eine zweite Taste angebracht ist, deren Niederdrücken den elektrischen Schlag augenblicklich unterbricht, so läßt sich neben dem beruhigenden Effekt einer Substanz gleichzeitig die noch vorhandene Reaktionsfähigkeit prüfen.

4. Prüfung der Wirkung auf supraspinale Neuronensysteme

a) Auf das Arousalssystem:

Eine Arousalreaktion ("arousal reaction", Weckreaktion) wurde in den meisten Versuchsanordnungen durch hochfrequente Reizung (100-200 Hz) der Formatio reticularis mesencephali erzeugt. Daneben ließ sich eine "arousal reaction" auch durch elektrische Reizung des Ischiadicus, durch akustische Reize oder durch Thalamusstimulierung auslösen. Sie äußert sich in einer charakteristischen Veränderung des EEG, indem eine Desynchronisation des sensomotorischen Cortes auftritt - 98.

Die Weckreaktion wird über ein aufsteigendes reticuläres Interneuronensystem ausgelöst, das neben dem spezifischen sensorischen Projektionssystem als diffuses unspezifisches Projektionssystem besteht (s. Abbildung 34, S. 87). Efferente Erregungen entsendet die Reticularissubstanz zum Hypothalamus (vegetative "arousal reaction" = Aktivierung ergotroper und trophotroper Steuerungszentren), zu Bestandteilen des limbischen Systems, insbesondere des Hippocampus, des Corpus amygdaleum und der temporalen Rinde (affektive "arousal reaction" = Hebung der Stimmungslage),

und über extrathalamische Bahnen zum Neocortex (corticale "arousal reaction" unspezifische Weckreaktion der gesamten Hirnrinde) - 310.

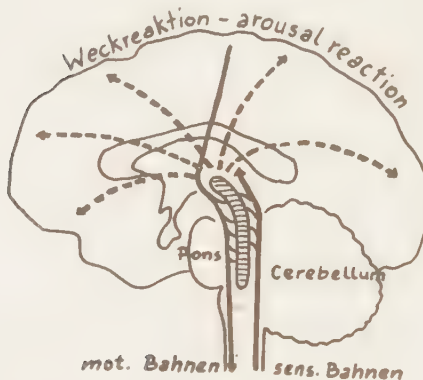


Abb. 34:
Schematische Darstellung des diffusen sensorischen Projektionssystems, durch dessen Aktivierung eine Arousalreaktion im Cortex und Subcortex hervorgerufen wird (modifiziert nach SCHNEIDER, 1966)

Die Arousalreaktion spielt für die Einstellung der Bewußtseinslage eine wesentliche Rolle. Eine Dämpfung oder Hemmung des unspezifischen Projektionssystem führt je nach Intensität zum Zustand der Bewußtseinsbeschränkung, zum Schlaf oder zum Bewußtseinsverlust, der zum Beispiel durch Hypnotica oder Narcotica erreicht werden kann - 258, 98, 310.

b) Auf das Rekrutierungsphänomen:

Wird die mesencephale Formatio reticularis mit niederfrequenten elektrischen Reizen stimuliert, so ergibt sich keine Weckreaktion auf die Großhirnrinde, sondern das Gegenteil, eine mehr oder minder

- 3 -

diffuse Dämpfung - 98. Deutliche Veränderungen im EEG vermag das vordere mediane thalamische System auszuüben, das diffuse Projektionen zum Cortex besitzen soll. Reizung dieses diffusen thalamischen Projektionssystem mit niedriger Impulsfrequenz (3Hz) und langer Impulsdauer (3msec) verminderte den Wachzustand eines untersuchten Tieres - 216. Nach GANONG (1971) rufen elektrische Stimuli dieser Kerne im 8/sec - Rhythmus einen gleichen Entladungsrhythmus im Cortex hervor, die wegen ihrer an- und abschwellenden Amplitude der Potentiale als Rekrutierungsphänomen bezeichnet wird. Dieses Rekrutierungsphänomen führt zur Synchronisation im gesamten Cortex und soll dem Alpha-Rhythmus des EEG sowie der "burst activity", dem Auftreten kurzer alpha-artiger Wellen, die sich langsameren Wellen überlagern (z.B. Schlafspindeln), ähneln. Eine Unterbrechung dieses synchronisierenden diffusen thalamischen Projektionssystem würde zur Desynchronisation im Cortex und somit z.B. zu einer Erschwerung der Einschlaf tendenz führen - 98.

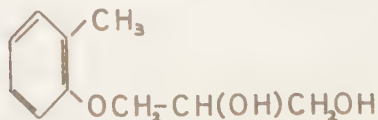
III. Glyzerinderivate (Propandiole)

a) Phenylsubstituierte Propandiole

1. Mephenesin

Mephenesin, 3-o-Toloxo-1,2-propandiol ("Myanesin", "Tolserol"), ist ein aromatischer Glyzerinäther, der zuerst 1908 von Zivkovič in Österreich nach Kondensation eines o-Kresols mit Glyzerin unter Gegenwart von anhydriertem Natriumazetat hergestellt wurde - 30. Aber erst BERGER und BRADLEY (1946) führten die ersten pharmakologischen Untersuchungen über die von ihnen neben zahlreichen anderen aromatischen und aliphatischen Derivaten des Glyzerinäthers als am wirksamsten herausgestellte Substanz Mephenesin durch.

Mephenesin stellt eine weiße, kristalline Substanz dar, die gut in organischen Lösungsmitteln, hingegen schlecht in Wasser löslich ist - 26.



Strukturformel von Mephenesin
(3-o-Toloxo-1,2-propandiol)

Metabolismus von Mephenesin

Mephenesin wird nach sämtlichen Applikationsarten schnell und vollständig vom Körper aufgenommen. Nach intravenöser Zufuhr nimmt die Plasmakonzentration an Mephenesin geschwind ab und ist nach 60-90 Minuten im Blut nicht mehr nachweisbar. Es verteilt sich

gleichmäßig mit der extravasalen Flüssigkeit in die meisten Gewebsarten, wobei die Konzentration im Gehirn 2 - 3 mal größer sein soll als im Plasma - 81.

Als metabolisches Produkt wurde β -o-Toloxymilchsäure im Urin des Menschen isoliert, dessen Menge etwa ein Drittel bis einhalb der gegebenen Dosis an Mephesisin entsprach (BERGER und LUDWIG, 1964) und innerhalb von 24 Stunden eliminiert wurde. Ungefähr 3% der Dosis wird in β -(p-Hydroxy-o-methylphenoxy)-Milchsäure, ein Hydroxylationsprodukt der β -o-Toloxymilchsäure, umgewandelt - 30, während nur etwa 2% der zugeführten Dosis an Mephesisin unverändert ausgeschieden wird - 81, 184, 265. BERGER und LUDWIG (1950) konnten nachweisen, daß eine schnelle Oxydation der Hydroxylgruppen des Mephesisins sowie eine hohe Eliminationsgeschwindigkeit für eine kurze Wirkungsdauer von Mephesisin verantwortlich sind.

Pharmakologische Prüfung

Die muskelrelaxierende Wirkung von Mephesisin

Die Erzeugung einer Muskelrelaxation sowie einer reversiblen schlaffen Lähmung ist die wichtigste und sich am deutlichsten abzeichnende Eigenschaft von Mephesisin, so daß diese Substanz allgemein als Prototyp des zentralen Muskelrelaxans aufgefaßt wird - 81. Eine erste Übersicht über die Ergebnisse der Versuche zum Nachweis der muskelrelaxierenden Wirkung von Mephesisin stellt BERGER (1949) zusammen.

Schon niedrige Dosen führten bei den Versuchstieren (Mäuse, Katzen, Kaninchen) zu einer Verminderung des Muskeltonus, höhere Dosen bewirkten Ataxie, die von einer reversiblen schlaffen Lähmung gefolgt wurde,

wobei ein völliger Verlust der Halte- und Stellreflexe ("righting-reflexes") zu verzeichnen war. Die hinteren Extremitäten und die hintere Körperhälfte erschlafften zuerst und blieben länger relaxiert als die vorderen Extremitäten und die Halsmuskeln. Bereits nach 2 Minuten ließ sich die muskelerschlaffende Wirkung wahrnehmen, deren Stärke und Dauer von der Menge des Pharmakons, von der Art der Zufuhr sowie von der Körpergröße des Tieres abhing. Während des Relaxationsstadiums blieben die Tiere bewegungslos auf dem Bauch oder auf der Seite liegen, wobei die polysynaptischen Fluchtreflexe aufgehoben, der Patellarsehnenreflex hingegen unverändert war. Die rasche Erholung vom Relaxationszustand, die normale Muskelkraft kehrte nach einer halben Stunde völlig zurück, führt BERGER (1949) auf die hohe Eliminationsgeschwindigkeit von Mephenesin zurück.

Im Rutschtest an Mäusen konnten HOFRICHTER und Mitarbeiter (1967) nach 155mg/kg, ip., bzw. 240 mg/kg, p.os, an Mephenesin einen Verlust der Haltekraft bei 50% der Tiere registrieren. STILLE (1962) beobachtete ein Abrutschen der Mäuse vom Schräggitter erst nach höheren Dosen (760mg/kg, p.os), die auch schon bei einem großen Teil der Tiere Seitenlage hervorrief, so daß er letztlich den Ausfall der Halte- und Stellmechanismen für den Rutscheffekt verantwortlich macht.

Die muskelrelaxierende Wirksamkeit von Mephenesin ließ sich weiterhin an intercolliculär dezerebrierten Katzen demonstrieren - 52. Eine intravenöse Injektion von 20mg/kg Mephenesin vermochte die Dezerebrierungsstarre vollständig für 8 Minuten zu lösen. Der Pinnareflex an der Maus konnte deutlich vor dem Cornealreflex gehemmt werden - 21, 143, 281. So wurde der Pinnareflex nach Angaben von STILLE (1962) durch Dosen blockiert

(ED₅₀: 750mg/kg, p.os), die auch einen Verlust der Haltere reflexe hervorriefen, während sich der Cornealreflex erst durch Dosen (ED₅₀: 900mg/kg, p.os) unterdrücken ließ, die schon im Letalitätsbereich (ED₅₀: 980mg/kg, p.os) lagen.

Wirkung von Mephenesin auf die spinale Reflexfunktion

Mephenesin führte in einem Dosenbereich von 20-40 mg/kg, iv., zu einer deutlichen Abschwächung oder Hemmung des homolateralen Flexorreflexes an der spinalisierten oder chloralisierten Katze - 21, 157, 246, 319, während keine oder nur eine geringe Verminderung des gleichzeitig registrierten Patellarsehnenreflexes beobachtet werden konnte -(s. Tabelle 2, S.94). Auch der polysynaptische gekreuzte Extensorreflex ließ sich an den gleichen Tierpräparationen durch 40mg/kg, iv., stärker vermindern als der monosynaptische Knie-reflex - 21, 157.

BUSCH (1961) konnte weiterhin feststellen, daß an Katzen unter Äthernarkose durch 5-10mg/kg, iv., Mephenesin der gekreuzte Extensorreflex deutlicher gehemmt wurde (Hemmung 52-67%) als der über weniger Zwischenneurone verlaufende Flexorreflex (Hemmung 19-23%).

Durch Dosen, die normalerweise keine Wirkung auf die polysynaptischen oder monosynaptischen Reflexe des Rückenmarks hatten, konnte eine Steigerung dieser Reflexe, die man durch eine leichte Äther- oder Chloraloseanaesthesie oder durch Strychnin- oder Neostigminzufuhr erzeugte, auf das Ausgangsniveau reduziert werden - 26, 157, 291. Auch die durch Stimulierung des contralateralen Ischiasnerven hervorgerufene Bahnung des Patellarsehnenreflexes, die sich ebenfalls über Zwischenschaltung mehrerer Interneurone auswirkt, wurde nach Angaben von ARDULLIAN und Mitarbeitern (1960), FUNDERBURK und UNNA (1953) und KING und UNNA (1954) nach

intravenöser Dosen von 25-30mg/kg Mephenesin an der spinalisierten Katze signifikant unterdrückt. Der mehr über monosynaptische Bahnen verlaufende hemmende Einfluß einer ipsilateralen Reizung des Ischiasnerven zeigte hingegen nach diesen Dosen keine Veränderung.

Da Mephenesin demnach also polysynaptische Bahnen des Rückenmarks in relativ niedrigen Dosen zu hemmen vermag, während monosynaptische selbst unbeeinflußt bleiben, bezeichnen BERGER und BRADLEY (1946) diese Substanz als selektiven Interneuronenblocker und auch die folgenden Befunde lassen eine spezifische Wirkung von Mephenesin auf Interneurone erkennen. (s.Tab.2,S.94)

Stimulierung der Hinterwurzel eines Spinalnerven mit Einzelschocks ruft Potentiale in der Vorderwurzel des gleichen Segments hervor, die auf einem Oszillographen beobachtet werden können. In bezug auf die Entladungsdauer kann dieser gemischte segmentale Reflex unterteilt werden in ein monosynaptisches Potential von $1 \frac{1}{2}$ msec Dauer und einer Zahl von multisynaptischen Potentialen, die $2 \frac{1}{2}$ - 15 msec andauern können - 132. FUNDERBURK und UNNA (1953) konnten zeigen, daß eine intravenöse Zufuhr von 50mg/kg Mephenesin an der spinalisierten Katze die multisynaptischen Potentiale eliminiert, hingegen die monosynaptischen intakt läßt. Mit Hilfe von Mikroelektroden konnte LONGO (1961) an spinalisierten Katzen den Einfluß von Mephenesin auf die Interneurone direkt messen, die er an Hand der für Interneurone charakteristischen Spontanaktivität und der nach Einzelreiz auf den afferenten Nerven auftretenden repetitiven Entladungen ("repetitiv activity") identifizierte. Nach einer Dosis von 20mg/kg, iv., an Mephenesin ließ sich eine Abnahme der Entladungsfrequenz der Spontanaktivität beobachten. Bei wiederholter

Tabelle 2: Wirkungen von Mephesisin auf spinale und supraspinale Strukturen

Wirkungen von MEPHESIN	Tierpräparat	Dosis und Applikation	Autoren
a) auf spinale Reflexfunktionen:			
- deutliche Abschwächung o. Hemmung der ER hingegen geringe o. keine Verminderung des PSR	Ka (Chloralose) spin. Ka Ka (Chloralose) spin. Ka	40mg/kg, iv 40-60mg/kg, iv 22-30mg/kg, iv 20mg/kg, iv	21 15 349 246
- stärkere Unterdrückung des gekreuzten ER als des PSR	Ka (Chloralose) spin. Ka	40mg/kg, iv 40-60mg/kg, iv	21 157
- empfindlichere Reaktion des gekreuzten ER als des FR	Ka. (Äther)	5-10 mg/kg, iv	53
- stärkere Unterdrückung der durch Stimulierung des kontralateralen Ischiadicus ausgelösten Bahnung des PSR als die durch Reizung des ipsilateralen Ischiadicus bedingten Hemmung	spin. Ka " " " "	50 mg/kg, iv 25-50mg/kg, iv 25-50 mg/kg, iv	45 168 A
- Eliminierung der multisynaptischen Potentiale des Segmentreflexes, ausgelöst durch elektr. Reizung der Hinterwurzel	spin. Ka.	20-40mg/kg, iv 50mg/kg, iv	198 95
- Verminderung der Spontanaktivität u. der durch Reizung eines peripheren Nervus evozierten repetitiven Entladungen einzelner Interneurone	spin. Ka.	20-40 mg/kg, iv	198
- Verminderung der posttetanischen Potenzierung an neuronalen und myonuralen Synapsen	spin. Ka.	50mg/kg, iv	188
- Reduzierung der Amplitude des PSR	spin. Ka.	80-100 mg/kg, iv	157
- Unterdrückung des PSR	spin. Ka.	300 mg/kg, iv	A
- Abschwächung der monosynapt. Bahnung des PSR nach ipsilateraler Ischiadreizung	dezebr. Ka	250 mg/kg, iv	321
- Hemmung der durch Neostigmin bedingten Steigerung des PSR	Ka.	15-40mg/kg, iv	157
- Blockierung der durch Strychnin ausgelösten Steigerung der mono- u. polysynaptischen Reflexe	Ka spin. Ka.	25-60mg/kg, iv 30 bzw. 15mg/kg, iv	26 294
- leichtere Hemmung des LMR als die durch contralaterale Ischiadreizung hervorgerufene Bahnung des PSR	spin. Ka.	20-40mg/kg, iv	168
- Verminderung der durch elektr. Reizung der Formatio reticularis ausgelösten Einflüsse auf den PSR.	dezebr. Ka Ka (Dial-Anaesth) Ka (Chloralose) Ka (Pentobarbital)	25 mg/kg, iv 25 mg/kg, iv 25-50mg/kg, iv 50mg/kg, iv	132 157 168 95
- Reduzierung bzw. Hemmung der inhibitorischen Effekte auf den PSR nach Reizung des Cortex, Ncl. caudatus o. Vorderhorn des Cerebellum	Ka. (Pentobarbital-Ka)	12 bzw. 15mg/kg, iv	132
- Hemmung der durch Reizung des Cortex (motorisch) ausgelösten Disaffektion der Pfote	Ka	15mg/kg, iv	157
- stärkere Reduzierung des ipsilateralen u. contralateralen PSR, verglichen mit dezerbr. als mit spin. Präparaten	dezebr. Ka spin. Ka	10-50mg/kg, iv 20-100mg/kg, iv	224
b) auf corticale und subcortical Strukturen:			
- kein sign. Effekt von der 1. bis 4. Injektion auf die spontane elektrische Aktivität des zerebralen Cortex u. verschiedener anderer subcorticaler Strukturen (Ncl. caudatus, Thalamus, Formatio reticularis) nach muskelrelaxierenden Dosen	unbewegl. Ka. (d. Tubocurarin)	50 mg/kg, iv	167

Zufuhr war die Abnahme innerhalb kurzer Zeit noch deutlicher, und auch die durch elektrischen Reiz hervorgerufenen repetitiven Entladungen wurden unterdrückt.

Auch das verwandte Phänomen der posttetanischen Potenzierung sowohl an neuroneuralen als auch myoneuralen Synapsen konnte, wie LATIMER (1956) berichtet, an spinalen Katzen durch Mephenesin (50mg / kg, iv.) deutlich unterdrückt werden. Die posttetanische Potenzierung stellt eine synaptische Aktivität mit länger anhaltendem Effekt dar. Die Erregbarkeitsschwelle eines Neuronenpools wird dabei für afferente Impulse gesenkt, nachdem der zuführende Nerv längerdauernder, wiederholter Reize ausgesetzt war. Dieses Phänomen läßt sich auch an autonomen Ganglien und myoneuralen Verbindungen auffinden - 98.

Trotz dieser scheinbar eindeutigen selektiven Wirkung von Mephenesin auf Interneurone, weisen Versuche mit höheren Dosen auf die Problematik einer Charakterisierung von Mephenesin als spezifischen Interneuronenblocker hin. Nach hohen Dosen (s. Tab. 2, S.94) konnten auch der Patellarsehnenreflex oder andere monosynaptische Bahnen an der dezerebrierten oder spinalisierten Katze deutlich abgeschwächt oder gehemmt werden - 1, 157, 188, 294, 321. KAADA (1950) schließt deshalb aus seinen Befunden, daß Mephenesin letztlich sämtliche Reflexaktivitäten des Rückenmarks durch eine Blockierung der synaptischen Transmission zu hemmen vermag und nur in niedrigen Dosen eine selektive Wirkung auf das Interneuronenlager entfaltet, wobei die Empfindlichkeit gegenüber Mephenesin mit der Komplexität des Zwischenneuronensystems zunimmt und die monosynaptische Aktivität noch unbeein-

fließt bleibt.

WRIGHT (1954) berichtet, daß in hohen, schon an der Letalitätsgrenze liegenden Dosen Mephenesin auch die Erregbarkeit peripherer Nerven und des Muskels zu mindern vermag, so daß er annimmt, daß diese Substanz in Abhängigkeit von der Dosierung die Erregbarkeit sämtlicher Gewebe des Organismus verringert, wobei eine besondere Empfindlichkeit zentraler interneuronaler Synapsen besteht.

Wirkung von Mephenesin auf supraspinale Interneuronensysteme:

Den obigen Ausführungen ist zu entnehmen, daß die Wirkung von Mephenesin nicht auf das Rückenmarksniveau beschränkt sein muß, da auch supraspinale Systeme vielfältige Interneuronennetze aufweisen. So reagierte an der spinalisierten Katze der Linguomandibularreflex, der polysynaptisch über die bulbäre Formatio reticularis verläuft (s. Teil B, II), empfindlicher auf Mephenesin als die durch elektrische Reizung des kontralateralen Ischiasnerven ausgelöste polysynaptische Fährung des Patellarsehnenreflexes - 168.

Retikuläre Einflüsse auf den Patellarsehnenreflexes wurden durchschnittlich durch ähnliche Dosen vermindert oder blockiert wie spinale Einflüsse - 95, 132, 157, 168. Hierbei zeigte sich, daß der fakilitatorische Effekt auf den Kniereflex, hervorgerufen durch elektrische Reizung der mesencephalen Reticularis, stärker gehemmt wird als der inhibitorische. Untersuchungen von HENNEMANN et al. (1949) ergaben eine 10 - 15% geringere Blockierung des hemmenden retikulären Einflusses. Die im allgemeinen geringere Wirkung von Mephenesin auf hemmende retikuläre Anteile ist nach Ansicht von STILLE (1962) darin begründet, daß von der inhibitorischen

Reticularis zum Motoneuron eine große Zahl direkter oder oligosynaptischer Verbindungen verlaufen, die pharmakologisch schwerer angreifbar sind.

Auch während elektrischer Reizung des Cortex, Nucleus caudatus oder des Vorderlappens des Cerebellum wurde eine Reduzierung oder Hemmung des jeweiligen inhibitorischen Einflusses auf den Patellarsehnenreflex beobachtet, wobei ihre absteigenden polysynaptischen Bahnen empfindlicher auf Mephenesin reagierten - die Dosen lagen bei 12 - 25mg/kg, iv. - als reticulospinale Bahnen - 132.

KAADA (1950) konnte durch Reizung des motorischen Cortex der Katze eine Dorsalflexion der Pfote des contralateralen Hinterbeines auslösen. Nach intravenöser Injektion von 15mg/kg Mephenesin fielen die Bewegungen für 20 Minuten aus. Da sich, wie KAADA (1950) ausführt, pyramidale und extrapyramidale Rindenareale überschneiden, kommt es deshalb bei Cortexreizung neben einer über pyramidale Bahnen hervorgerufenen Bewegung gleichzeitig auch über extrapyramidale Bahnen zu einer motorischen Reaktion, deren multisynaptischer Aufbau leicht durch Mephenesin beeinflusst werden kann.

Die bisher angeführten Ergebnisse lassen jedoch noch keinen eindeutigen Schluß darüber zu, auf welcher Ebene des zentralen Nervensystems, ob vielleicht vorwiegend auf reticulärem oder erst auf spinalem Niveau, die supraspinalen Einflüsse auf das Reflexgeschehen des Rückenmarks durch Mephenesin gehemmt werden. Lediglich die Untersuchungsergebnisse von NGAI und Mitarbeitern (1966) lassen den Schluß zu, daß Mephenesin eine stärkere Wirkung auf die Formatio reticularis entfaltet als auf das spinale Interneuronensystem, denn es konnten an dezerebrierten Katzen der ipsilaterale

und contralaterale Extensorreflex durch niedrigere Dosen (10 - 50mg/kg, iv.) deutlicher reduziert werden als an spinalen Präparaten (30 - 100mg/kg, iv.). Eine Hemmung oder Verminderung der durch Reizung der *Formatio reticularis* ausgelösten Arousalreaktion konnte im EEG nicht festgestellt werden - 167, womit eine Beeinflussung der Bewußtseinslage durch Mephenesin bei normaler Dosierung nicht gegeben ist. Mephenesin soll hingegen die Amplituden der rekrutierenden Antworten, die durch niederfrequente Reizung des diffusen thalamischen Projektionssystem ausgelöst wurden, durch eine intravenöse Zufuhr von 30 - 100mg/kg verringern oder unterdrücken. Über einen eventuellen Angriffspunkt von Mephenesin am limbischen System sind aus der bearbeiteten Literatur keine Untersuchungen bekannt.

Antikonvulsive Wirkung von Mephenesin

BERGER (1946, 1949, 1952), ROSZKOWSKI (1960) und STILLE (1962) konnten an Mäusen und Ratten zeigen, daß Mephenesin einen wirkungsvollen Antagonismus gegenüber Krämpfen und Tod besitzt, die durch Strychnin induziert worden waren. Von BERGER (1949) wurde nur 1/30 der Letalitätsdosis benötigt, um die Mäuse vor der letalen Wirkung von Strychnin zu schützen. Auch der konvulsive Effekt von Strychnin konnte durch geringe, noch nicht muskellähmende Dosen unterdrückt werden, so daß es sich im Vergleich zum Hexobarbital als wirksamer erwies, daß eine schützende Wirkung nur im anaesthetisierenden Dosenbereich auszuüben vermochte.

Die krampfhemmende Wirkung von Mephenesin erwies sich gegenüber den Krampfständen, die durch Pentylentetrazol erzeugt wurden, als weniger stark - 26, 52, 246. So konnten BERGER und BRADLEY (1946)

nur durch hohe Dosen (ED_{50} : 500mg/kg, p.os) das Eintreten und die Stärke der Krämpfe an Mäusen unterdrücken, während Hexobarbital diese schon bei 50mg/kg verhinderte.

Auch die durch maximalen Elektroschock an Mäusen und Ratten erzeugten Krämpfe ließen sich deutlich durch Mephenesin unterbinden - 18, 52, 248, wobei die tonische Extensorphase gehemmt, die Schwelle für klonische Krämpfe jedoch nicht erhöht wurde - 18.

Daß Tetanuskrämpfe ebenso erfolgreich durch Mephenesin unterdrückt werden konnten, zeigen experimentelle Untersuchungen an Mäusen von BERGER (1947) und LAURENCE und WEBSTER (1963).

Eine intraperitoneale Zufuhr von 150 - 200mg/kg Mephenesin genügte, um die durch das Tetanustoxin hervorgerufenen Krämpfe sowohl im Anfangsstadium, als auch im generalisierten Stadium des Tetanus, völlig zu unterdrücken - 20.

Allgemein-pharmakologische Wirkungen von Mephenesin

Analgetischer Effekt:

Mögliche analgetische Wirkungen von Mephenesin sind nur wenig untersucht worden, da es Schwierigkeiten bereitete, entsprechende Tierexperimente festzulegen. BERGER und BRADLEY (1946) sprechen dem Mephenesin eine nur unzulängliche analgetische Aktivität zu in dem Dosenbereich, der normalerweise Muskelrelaxation hervorruft. Eine schwache bis starke, subjektiv bewertete Schmerzlinderung konnte an Versuchspersonen in Abhängigkeit von der Blutzirkulation festgestellt werden - 265. Nur eine leichte, vorübergehende Minderung des Schmerzes wurde nach schneller intravenöser Injektion von 30mg/kg Mephenesin bei der Bewegung

einer anämisch gemachten Extremität verspürt, während man beim Halten einer Extremität ins Eiswasser durch gleiche Gaben an Mephenesin eine völlige Schmerzbefreiung erzielte. Dennoch, so führt SMITH (1965) aus, sei diesem und anderen Versuchsergebnissen in Bezug auf eine analgetische Wirkung von Mephenesin keine statistische Signifikanz beizumessen.

KAADA (1950) deutet die Möglichkeit einer analgetischen Wirkung auf gewisse Schmerztypen an (kausalen Ursprungs sowie zentraler oder "thalamischer" Genese). In Anbetracht der geringen Kenntnisse über das System der Schmerzleitung müsse es jedoch als hypothetisch gelten, daß in Analogie zur Wirkung auf polysynaptische Systeme, Mephenesin die multineuronalen Komplexe der subcorticalen Schmerzzentren, zu dem auch das diffuse thalamische Projektionssystem zählen soll, hemmend beeinflusst.

Synergistische Effekte

Schon BERGER und BRADLEY (1946) beschreiben eine synergistische Wirkung des Mephenesin mit Barbituraten. Eine kombinierte Gabe von nicht narkotischen Dosen an Hexobarbital und Mephenesin führte bei Mäusen zur Narkose von 30 Minuten Dauer. Weiterhin beobachtete man eine Vertiefung und Verlängerung der Hexobarbitalanaesthesie unter zusätzlicher Mephene-sinzufuhr sowie eine Unterdrückung der sonst auftretenden prä-narkotischen Erregung.

Auch die schlafinduzierende Wirkung der Barbiturate vermag Mephenesin nach Angaben von BERGER und LYNES (1955) synergistisch zu unterstützen. Die prähypnotische Erregtheit der Versuchstiere, die auch bei

Menschen, die nicht an Barbiturate gewöhnt sind, auftritt, konnte dabei durch so kleine Mengen an Mephenesin unterdrückt werden, die ihrerseits allein noch keinen erkennbaren Effekt hervorriefen. Die Einschlafdosierung an Barbituraten ließ sich durch die Kombination mit Mephenesin sehr niedrig halten, so daß der den Barbituraten zueigene Hang-over-Effekt beim Erwachen auf ein Minimum reduziert wurde.

Die kombinierte Wirkung von Mephenesin und Barbituraten konnte nicht eindeutig als Potenzierung oder als Addition nachgewiesen werden, sondern variierte zwischen diesen beiden Effekten, was man von der experimentellen Technik, der Tierart und der Art des Barbiturats abhängig machte - 31.

Wirkung auf Blutkreislauf und Atmung

Eine signifikante Störung des kardiovaskulären und respiratorischen Systems durch Mephenesin konnten BERGER und BRADLEY (1946) durch Versuche an Kaninchen und Katzen nicht feststellen. Während schneller intravenöser Injektion von niedrigen Dosen (50mg) kam es zu einem leichten, kurz andauernden Blutdruckabfall und zur Verminderung der Atemtiefe. Hohe intravenöse Dosen (125mg) führten für einige Sekunden zu starkem Blutdruckabfall und Atemstillstand.

Beim Menschen schwanken nach Angaben von BERGER (1949) unter therapeutischen Dosen an Mephenesin systolischer und diastolischer Blutdruck zwischen einer Verminderung um 10 - 25mmHg, während die Atmung kaum beeinträchtigt werden soll.

Toxizität und Nebenwirkungen von Mephenesin

Mephenesin wird als eine relativ untoxische Substanz eingestuft, da zwischen muskelrelaxierender, bzw.

muszellähmender Dosis, und letaler Dosis ein genügender Sicherheitsabstand besteht - 30. Der Tod erfolgt durch zentrale Atemlähmung.

Mögliche toxische Reaktionen im Organismus schränken jedoch den Wert dieses Pharmakons erheblich ein. PUGH und ENDERBY (1947) stellten fest, daß Mephenesin in vitro hämolytische Eigenschaften besitzt. Auch in vivo-Versuche zeigten nach Injektion von Mephenesin in die Vene des Handgelenks sowie anschließender Blutentnahme aus der vorderen Cubitalvene, Gerinnungshemmung und Zentrifugierung das Bild der Hämolyse. Die Hämolyse ist von der verwendeten Konzentration des Pharmakons abhängig: Während eine 5 oder 10%ige intravenöse Zufuhr einer Myanesinlösung eine eindeutige Lyse hervorrief, zeigte sich bei einer 1%igen Lösung keine Blutveränderung. BERGER (1949) gibt dazu zu bedenken, daß der hämolytische Effekt ebenfalls auch durch Agentien wie Äthanol oder Propylen-glycoll, die zur kommerziellen Herstellung mephenesinhaltiger Lösungen verwandt werden, bedingt sein kann.

Die Gefahr bei der Mephenesinbehandlung sehen PUGH und ENDERBY (1947) darin, daß durch das bei der Hämolyse freigesetzte Hämoglobin Schockzustände sowie eine Blockierung der Nierentubuli durch Hämatinkristalle hervorgerufen werden kann. In der Tat sind Nierenschädigungen und Anurie nach intravenöser Anwendung von Mephenesin während der Anaesthesie beschrieben worden - 21.

In mehreren Fällen wurde nach intravenöser Zufuhr von Mephenesin eine lokalisierte Venenthrombose beobachtet - 21, 277, 303, deren Entstehung, wie ein sofortiges Auftreten bei versehentlicher Zufuhr von

ungelöstem "Myanesin" gezeigt hatte - 303, vom Lösungsgrad abhängt. Als weitere, jedoch weniger schwerwiegende Nebenwirkungen können Nystagmus, Doppelsehen, Schwindel, Erbrechen, Appetitlosigkeit oder Intestinalreizung auftreten - 310.

Klinische Prüfung von Mephenesin

Bald nach der Entdeckung des Mephenesins und Klärung seiner pharmakologischen Eigenschaften, kam diese Substanz während der Anaesthetie als Muskelrelaxans in Gebrauch. Doch die nach intravenöser Zufuhr möglicherweise auftretende Thrombose und Hämolyse zwangen zur Aufgabe dieses Medikamentes - 30. So wurde der klinische Anwendungsbereich im wesentlichen auf die Behandlung neurologischer Störungen (Rigidität, Spastizität, Tetanus) durch orale Gaben beschränkt, wobei sich jedoch die hohe Eliminationsgeschwindigkeit von Mephenesin zusätzlich als nachteilig auswirkte.

In der Anaesthetie

Erste Untersuchungen über den Gebrauch von Mephenesin ("Myanesin") zur Narkoseunterstützung wurden von MALLINSON (1947) durchgeführt. Bei 112 Fällen zeigte eine intravenöse Injektion von 0,5 - 2g "Myanesin" eine gute Muskelrelaxation in Verbindung mit Pentothal, Stickoxydul oder Zyklopropan, wobei weder Kreislauf noch Atmung beeinträchtigt wurden. Nach Ansicht von MALLINSON (1947) hat Mephenesin gegenüber dem peripheren Muskelrelaxans Curare mehrere Vorteile aufzuweisen: Es besitzt einen weiteren Sicherheitsabstand zwischen effektiver und letaler Dosis, es führt eine Abdominalerschaffung hierbei ohne Lähmung der Interkostalmuskeln, es potenziert die Barbituratwirkung und läßt weder Bronchialspasmen noch Speichelfluß auftreten.

Auch BALLANTINE (1948) stellt heraus, daß bei befriedigender Muskelrelaxation keine Verminderung der Atmung zu registrieren sei. Zur Vermeidung der Gefahr einer Venenthrombose fordert er zur Injektion eine Lösungskonzentration an "Myanesin" unter 10%. Wie BERGER (1949) angibt, ist jedoch die Ansicht, daß Mephenesin während der Anaesthesie eine gleichwertige Muskelrelaxation hervorruft wie Curare, nicht ungeteilt, da keine klare Voraussage über die Wirksamkeit gegeben werden kann. So ergab zum Beispiel die Unterstützung der Spinalanaesthesie durch Mephenesin eine brauchbare Muskelrelaxation, während diese Wirkung in Verbindung mit anderen Anaesthesiemethoden ausblieb.

Bei neurologischen Störungen

STEPHEN und CHANDY (1947) berichten, daß beim parkinsonkranken Patienten (Paralysis agitans) die Symptome Tremor und Rigor durch eine intravenöse Applikation von 1g "Myanesin" für 30 - 60 Minuten zurückgedrängt wurden und für 12 Stunden in geringerer Stärke als gewöhnlich auftraten. SCHLZESINGER und Mitarbeiter (1948) kommen zu ähnlichen Ergebnissen und betonen die deutliche Ansprechbarkeit der Patienten mit Rigidität auf Mephenesin.

Auch die orale Zufuhr von "Myanesin" erwies sich in einigen Fällen von Paralysis agitans als wirksam - 32. Obwohl die Wirkung nicht so evident ausfiel wie nach parenteraler Gabe, so waren dafür eine längere Wirkungsdauer und weniger ernsthafte Nebenwirkungen zu verzeichnen.

BERGER (1949) berichtet ebenfalls über eine unterschiedliche Effektivität von Mephenesin nach oraler Verabreichung. So war bei 47 Patienten mit parkin-

sonartigen Zuständen verschiedenster Ätiologie nur in 22 Fällen eine Abnahme des Rigor und Tremor festzustellen, während in 21 Fällen die Symptome unverändert blieben, und in 4 Fällen sogar zeitweise eine Verschlechterung des Zustandes zu notieren war. Im Tierversuch ließ sich darstellen, daß nach intravenöser Injektion von "Myanesin" die Spastizität, die auf verschiedene Läsionen des ZNS (Läsion der Suppressorarea des Cortex, des Nucleus caudatus, des Nucleus fastiguus, des Vorder- und Paramedianlappens des Cerebellum oder der spinalen Zwischenneurone) zurückzuführen war, prompt reduziert werden konnte - 133. Klinische Untersuchungen offenbarten jedoch teilweise eine unterschiedliche Wirksamkeit gegenüber spastischen Zuständen verschiedenster Genese. So beobachteten STEVEN und CHANDY (1947) durch Mephenesin eine profunde Muskeler schlaffung bei congenitaler Spastik, während in einem Fall spastischer Paraplegie sich der Grad der Spastizität in keiner Weise änderte. MATHER (1948) konnte über eine ausgeprägte Relaxation von 5 - 6 Stunden des spastisch erhöhten Muskeltonus der Beinmuskulatur in Fällen von spastischer Hemiplegie, Paraplegie und Schädigungen höher gelegener Motoneurone nach intravenöser Zufuhr von 1g "Myanesin" berichten.

Auch nach oraler Gabe von Mephenesin konnten BERGER und SCHWARTZ (1948) eine Abnahme der Spastizität bei hemiplegischen Patienten feststellen und zusätzlich die Wiedererlangung einiger Willkürbewegungen beobachten. Die Verbesserung der motorischen Leistungen der Patienten war allgemein der deutlichste Effekt bei der Behandlung spastischer Pareses mit Mephenesin. Eine Unterdrückung oder Verminderung unwillkürlicher, hyperkinetischer Bewegungsabläufe, wie sie bei Athetose, Chorea, Alterstremor oder Inten-

tionstremor auftreten, konnte ebenfalls durch Mephenesin erwirkt werden - 32, 255, 277.

und Mitarbeiter
Für SCHLESINGER ~~et al.~~ (1948) stellen Muskelspasmen das Hauptindikationsgebiet von Mephenesin dar. So konnten Muskelspasmen im Gefolge von Schulter-Arm-Syndromen oder Lumbago wirksam gelöst werden. Weiterhin war es aufgrund der muskelerschlaffenden und reflexhemmenden Eigenschaften des Mephenesin möglich, die Reposition von Luxationen und Frakturen sowie die darauffolgende physikalische Therapie zu erleichtern.

Die Wirksamkeit von Mephenesin in der symptomatischen Behandlung des Tetanuskrampfes konnte wiederholt ~~bestätigt werden - 1, 100, 203. TORRELLS et al. 1948~~ berichtet, daß durch eine intravenöse Einzelmaximaldosis von 1g "Myanesin" in einer 5%igen Lösung die Muskelkrämpfe unterdrückt wurden, während die Reflexe noch lebhaft blieben. Doch, um eine zu erwartende hämolytische Wirkung niedrig zu halten, durfte die Konzentration der Lösung an "Myanesin" 2% nicht übersteigen, so daß der therapeutische Wert dieses Pharmakons wieder vermindert wurde. Hingegen eine Kombination mit anderen Pharmaka wie Chlorpromazin, Barbiturate oder Tribromäthanol soll in dieser Beziehung bessere Resultate in der Tetanusbehandlung liefern -189.

Klinische Prüfungen über die Behandlung von Epilepsien mit Mephenesin sind in der bearbeiteten Literatur kaum angegeben. Lediglich BERGER (1949) teilt mit, daß Mephenesin bei epileptischen Patienten ebenfalls positive Ergebnisse zeigt. In 3 Fällen wurde bei epileptischen Anfällen ein sofortiges Verschwinden der Krämpfe nach 0,4 - 1mg intravenöser Zufuhr von Mephenesin registriert.

Aus den angegebenen pharmakologischen und klinischen Befunden läßt sich abschließend folgendes Wirkungsspektrum von Mephenesin zeichnen:

Im niedrigen Dosenbereich zeigt Mephenesin eine deutlich muskelrelaxierende Wirkung, die sich jedoch gegenüber der von Curare in ihrem Erscheinungsbild und dem Ort des Angriffes klar unterscheidet. So führt Mephenesin im Gegensatz zu Muskelrelaxantien vom Typ des Curare außer in letalen Dosen nicht zur Atemlähmung. Der Angriffspunkt von Mephenesin liegt am zentralen Nervensystem, indem es die synaptische Weiterleitung von Nervenimpulsen bevorzugt in Interneuronensystemen zu hemmen vermag.

Einen Überblick über die zentralen Wirkorte von Mephenesin gibt Abbildung 35, S. 108. Seine Wirkung übt es in erster Linie auf reticulospinaler Ebene des zentralen Nervensystems aus, da eine Hemmung polysynaptischer Rückenmarksreflexe sowie reticulospinaler Bahnen nachgewiesen werden konnte. Suprareticuläre multisynaptische Interneuronensysteme werden, ausgenommen das diffuse thalamische Projektions-system, durch Mephenesin nicht oder nur geringfügig beeinflußt. Erst im hohen Dosenbereich nahe der Letalitätsgrenze zeigt sich eine leichte Dämpfung der Arousalreaktion und des Cortex, so daß bei normaler Dosis keine Beeinträchtigung des Bewußtseins anzunehmen ist.

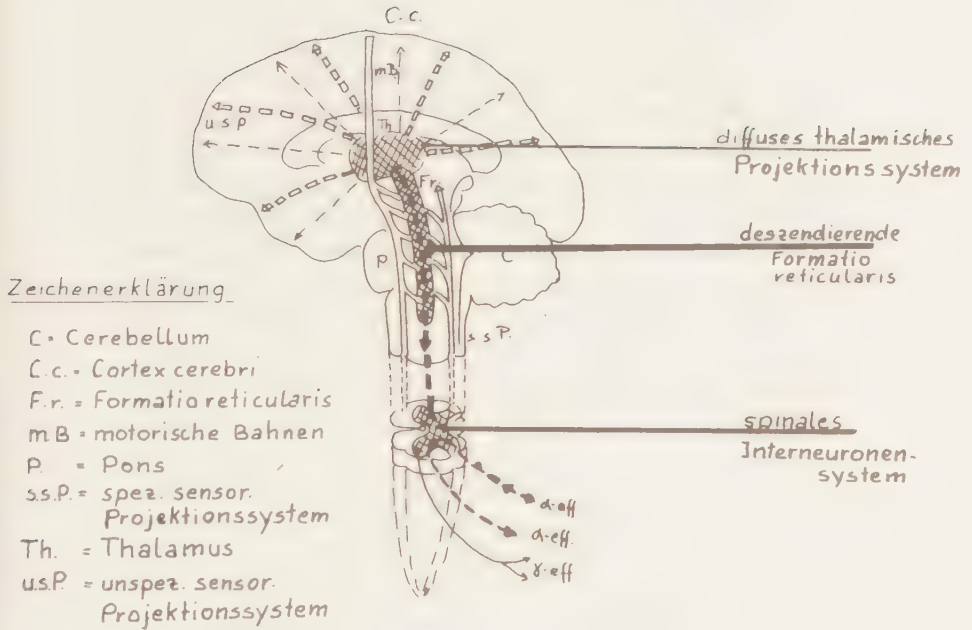


Abb. 35:
 Hauptangriffspunkte von Mephenesin am ZNS

Mephenesin zeichnet sich weiterhin durch einen wirksamen Antagonismus gegenüber Krämpfen und Tod durch Strychnin aus. Auch die durch maximalen Elektroschock bedingten Krämpfe lassen sich durch diese Substanz hemmen, während eine Senkzwirkung gegenüber Pentylenetetrazolkrämpfen und -tod nur in geringerem Maße bestehen soll.

Mephenesin wirkt synergistisch mit Barbituraten, es zeigt keine ernsthaften cardiovasculären und respiratorischen Veränderungen.

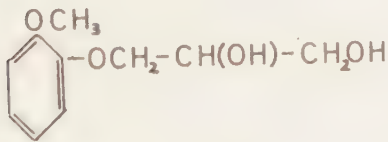
Klinisch ließen sich der muskelrelaxierende und reflexhemmende Effekt von Mephenesin mit teilweisem Erfolg bei spastischen Zuständen, bei Rigidität und hyperkinetischen Störungen ausnutzen. Als Antikonvulsivum erscheint Mephenesin zur Behandlung der Tetanuskrämpfe indiziert. In der Anaesthetie vermag Mephenesin die Narkose zu unterstützen, indem es zu einer guten Herabsetzung der Muskelspannung führt, Narkotika, wie zum Beispiel Barbiturate, einsparen hilft und kaum Atem- oder Kreislaufstörungen hervorruft.

Jedoch die hohe Eliminationsgeschwindigkeit und darum kurze Wirkungsdauer von Mephenesin insbesondere bei intravenöser Zufuhr, die Gefahr der Hämolyse und Venenthrombose sowie das Vorhandensein besserer Pharmaka vom Typ des zentralen Muskelrelaxans mit ähnlichem Indikationsgebiet haben den klinischen Wert von Mephenesin stark reduziert, so daß es heute kaum noch Anwendung findet.

Guajakolglyzerinäther

Der Guajakolglyzerinäther ("Reorganin", Resyl", "My 301") steht, wie der Strukturformel zu entnehmen ist, dem Mephenesin chemisch sehr nahe und stimmt mit diesem auch in seinen Hauptwirkungen überein - 117, 265. Früher fand diese Substanz Anwendung als Expectorans, heute dient sie hauptsächlich als Muskelrelaxans mit ähnlicher Indikation wie Mephenesin - 265.

Der Guajakolglyzerinäther ist eine wasserlösliche Substanz, die vom Körper auch in hohen Dosen (12g/die), die ohne toxische Nebenwirkungen vertragen werden soll. Nach Zusatz von 5%iger Lävulose ("My 301") wurden trotz wiederholter Injektion niemals lokale Venenthrombosen beobachtet - 117.



Strukturformel von Guajakolglyzerinäther
(3-o-Methoxyphenoxy-1,2-propandiol)

Pharmakologische Prüfung

Wie Mephenesin greift der Guajakolglyzerinäther zentral im System der Zwischenneurone an und bewirkt besonders durch eine Hemmung der spinalen Interneurone und der medullären Reticularis eine Erschlaffung

der quergestreiften Muskulatur. SCHNEIDER und EARL (1954) konnten in Tierversuchen an Katzen zeigen, daß intravenöse Applikationen von 50 - 75 mg/kg "Resyl" den polysynaptischen homolateralen Flexorreflex zu hemmen vermögen. Auch die an den Vorderwurzeln registrierten Aktionspotentiale der Erregungen, die nach elektrischer Reizung der segmentalen Hinterwurzel über polysynaptische Bahnen ~~ent~~treffen, konnten durch eine Injektion von 75mg/kg dieser Substanz unterdrückt werden, während die monosynaptischen Spikes nicht oder nur geringfügig beeinflusst wurden. Im Vergleich zum Mephenesin war der Guajakolglyzerinäther jedoch nur ein Halb bis ein Drittel so wirksam.

Auch TAUGNER und CULP (1953) beschreiben eine Verminderung des Flexorreflexes und des kontralateralen Extensorreflexes an dezerebrierten Katzen nach intravenösen Dosen von 10 - 20 mg/kg Guajakolglyzerinäther. Der Flexorreflex erwies sich dabei als wesentlich resistenter, da es nur bei der Hälfte der Versuchstiere zu einer deutlichen Abschwächung kam.

Die muskelerschlaffende Wirkung des Guajakolglyzerinäthers tritt rasch ein und zeigt einen langsamen Abstieg. Nach Injektion einer Normaldosis von 1g ist beim Menschen der Höhepunkt der Muskelrelaxation nach 4 bis 6 Minuten zu erwarten - 117, während die Dauer der Relaxation zwischen 20 und 25 Minuten anzunehmen ist.

An Hand zweier Selbstversuche wird von GYCHA (1952) eine eingehende Beschreibung der Wirkungen und Nebenwirkungen des Guajakolglyzerinäthers gegeben. Nach langsamer Zufuhr kleiner Dosen ($5-10 \text{ cm}^3 \hat{=} 0,2 - 0,5\text{g}$ "My 301") konnten subjektiv und objektiv eine Abnahme des Muskeltonus, ein Hitzegefühl im Gesicht

und Nacken sowie eine Beeinträchtigung der Bewußtseinslage (Schläfrigkeit, Müdigkeitsgefühl) angegeben werden, die auf den zentralen Angriffspunkt dieser Substanz zurückgeführt wird.

Höhere Dosen bewirken eine erhebliche Verminderung der groben Kraft, Analgesie und Empfindungslosigkeit auf Kalt- und Warmreize. Als Nebenwirkungen machten sich Kopfschmerzen, Ohrensausen und ein großes Schlafbedürfnis bemerkbar. Trotz des Zustandes der Willenlosigkeit, der Apathie und Gleichgültigkeit während allgemeiner starker muskulärer Entspannung, der dem Autor einer oberflächlichen Narkose vergleichbar erschien, gab es keine Anzeichen von Atemnot oder Angstgefühlen.

Sowohl nach parenteraler als auch nach oraler Verabreichung von Guajakolglyzerinäther konnte an Mäusen eine ausgeprägte Schutzwirkung gegenüber tödlichen Strychnin- und Pentylentetrazolkrämpfen beobachtet werden, wobei die mittleren Schutzdosen alle unter der mittleren lähmenden Dosis lagen und in ihrer antikonvulsiven Wirksamkeit denen des Mephenesin ähnelten - 106.

Klinische Prüfung

Da der Guajakolglyzerinäther in therapeutischen Dosen keinerlei depressive Wirkung auf das Atemzentrum und die Atemmuskulatur ausübt sowie eine gute Bauchdeckenerschlaffung und Entspannung der Extremitätenmuskulatur hervorruft, konnte er als wertvolles Narkosehilfsmittel in der Abdominal- und Extremitätenchirurgie sowie im beschränkten Maße auch bei Operationen im Kopf- und Halsbereich angewendet werden. Eine künstliche Beatmung entfiel, Narkotika

konnten eingespart werden und der Patient blieb postoperativ beschwerdefrei - 265.

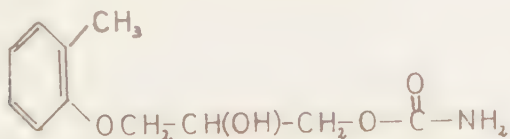
Die Behandlung spastischer und hyperkinetischer Zustände, die Lösung epileptischer Dauerkrämpfe und der Spasmen beim Tetanus ergeben sich als weitere Indikationsmöglichkeiten des Guajakolglyzerin-äthers - 117, 293. Auch bei der Schockbehandlung (Konvulsivtherapie) erwies sich die Applikation dieses Muskelrelaxans als günstig, um die Krämpfe zu mildern und Muskelrisse sowie Frakturen und Wirbelinfraktionen zu vermeiden - 32, 255.

Carbamatderivate der phenylsubstituierten Propandiole

Die für den klinischen Gebrauch nachteiligen Faktoren von Mephenesin, nämlich die geringe Wasserlöslichkeit, seine kurze Wirkungsdauer und eine möglicherweise auftretende Hämolyse, hatten zu einer intensiven Forschung nach verwandten Substanzen geführt, die diese negativen Effekte nicht aufweisen und dennoch die profunden muskelrelaxierenden Eigenschaften mit der Muttersubstanz teilen sollten. So stieß man zunächst auf die Monocarbamatderivate des Mephenesin, von denen Mephenesin-Carbamat, Methocarbamol und Stryamat den Forderungen am ehesten entsprachen.

1. Mephenesin-Carbamat

Mephenesin-Carbamat (3-O-Toloxyl-1,2-propandiol-1-carbamat; "Tolseram") stellt das Carbamatester von Mephenesin dar (s. Strukturformel).



Strukturformel von Mephenesin-Carbamat
(3-o-Toloxyl-1,2-propandiol-1-carbamat)

Obwohl in einführenden Untersuchungen von BERGER (1952) keine signifikante Wirkungsverlängerung von Mephenesin-Carbamat beobachtet wurde, so konnten dennoch HUF und Mitarbeiter (1959) sowie LONDON und POET (1957) an Hand von Blutspiegelkurven von Menschen feststellen, daß diese Substanz langsamer vom Gastroin-

testinaltrakt resorbiert wird, somit seine maximale Konzentration im Blut später erreicht, die gleichzeitig höher ist, und weniger schnell im Stoffwechsel abgebaut wird als identische Dosen von Mephenesin. Doch ob durch die letztlich nur geringe Verlängerung in der Wirkungsdauer eine erfolgreichere Wirksamkeit erzielt wird, beurteilt SMITH (1965) als fraglich, da die individuellen Unterschiede eine geringe Differenz zwischen Mephenesin und Mephenesin-Carbamat sicherlich überdecken würden.

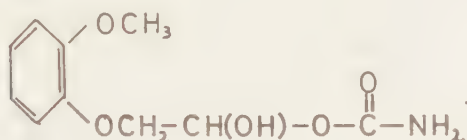
Die pharmakologische Wirksamkeit ähnelt der des Mephenesin. Mephenesin-Carbamat zeigte eine nur geringgradig stärkere muskelrelaxierende Aktivität sowie antikonvulsive Aktivität in Hinsicht auf eine verlängerte Schutzwirkung vor dem Strychnintod und den tonischen Streckkrämpfen des maximalen Elektroschocks - 22, 126, 304.

Versuche an Ratten ergaben eine geringere akute Toxizität von Mephenesin-Carbamat, sowie nach intraperitonealer, als auch oraler Applikation. Auch chronische Intoxikationsversuche an Ratten und Hunden mit "Tolseram" zeigten weder Entwicklungsstörungen noch Blutbildveränderungen oder Störungen der Leber- und Nierenfunktion - 299. Da auch Mephenesin-Carbamat wasserunlöslich ist, findet es nur orale Anwendung als Suspension (1gr/5ml) oder in Form von Tabletten (500mg) - 91.

2. Methocarbamol

Methocarbamol (3-O-Methoxyphenoxy-1,2-propandiol-1-carbamat; "Robaxin") leitet sich vom Guajakolglycerinäther ab, dessen größere Wasserlöslichkeit

und bedeutend geringere hämolytische Aktivität man ausnutzte. Seine chemische Struktur zeigt Verwandtschaft mit dem Mephenesin-Carbamat (s. Strukturformel).



Strukturformel von Methocarbamol
(3-o-Methoxy-1,2-propandiol-1-carbamat)

Methocarbamol ähnelt ebenfalls qualitativ in seinen pharmakologischen Wirkungen dem Mephenesin. Die muskelrelaxierende und-paralysierende Aktivität soll jedoch nur halb so groß sein wie die von Mephenesin - 265, 319. Methocarbamol reduzierte den Flexorreflex und den Linguomandibularreflex in Dosen, die noch keine Änderung des Patellarsehnenreflexes bewirkten - 66, 246, 318, 304. Der Pinnareflex wurde nach Untersuchungen von KOLB (1957) bei Mäusen in geringeren Dosen (ED_{50} : 365mg/kg, ip.) gehemmt, als der Cornealreflex (ED_{50} : 540mg/kg, ip.).

Wie beim Mephenesin, so ist auch beim Methocarbamol der Antagonismus gegenüber Strychninkrämpfen und Strychnintod am stärksten ausgeprägt. Die antikonvulsive Wirksamkeit gegenüber Strychnin wie auch gegenüber maximalen Elektroschockkrämpfen ist jedoch im Vergleich zu Mephenesin als auch Mephenesin-Carbamat und Guajakolglycerinäther stärker - 304, 319, besitzt jedoch eine noch geringere Schutzwirkung gegenüber Penthylen-tetrazolkrämpfen als Mephenesin - 246.

Die Wirkungsdauer von Methocarbamol gegenüber Mephesisin ist länger - 304. Der Blutspiegel nach oraler Zufuhr beim Menschen ist höher und fällt langsamer ab als äquivalente Dosen an Mephesisin oder Guajakolglycerinäther - 146.

Methocarbamol kann sowohl oral als auch parenteral aufgenommen werden und verteilt sich über den ganzen Körper, wobei die höchsten Konzentrationen in der Niere, im Urin und der Galle gefunden wurden - 55. Es scheint im Körper nicht hydrolysiert, sondern in Glucuronidform im Urin, zum geringen Teil auch unverändert im Harn und Fäces, ausgeschieden zu werden - 81.

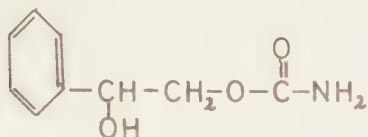
Die hämolytische Aktivität soll ein Halb bis ein Drittel der von Mephesisin betragen, obwohl während klinischer Prüfungen intravasale Hämolyse nach therapeutischen intravenösen (1-3gr in 10%iger Lösung), intramuskulären (0,5gr in 10%iger Lösung) oder oralen (1-2gr) Dosen bekannt wurden - 81, 265.

Klinische Indikationen sind in erster Linie schmerzhafte Muskelspasmen, spastische Lähmungen und Tetanusvergiftungen. Als hauptsächliche Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Nausea, Schwindel, Fieber, Schläfrigkeit, Koordinationsstörungen und nach intramuskulärer Verabreichung lokale Reizerscheinungen der Haut auftreten - 310.

3. Styramat

Das Styramat (2-Phenyl-2-hydroxyäthyl-carbamat, "Sinaxar") zeigt sich in der chemischen Struktur

dem Mephenesin-Carbamat verwandt (s. Strukturformel).



Strukturformel von Styramat
(2-Phenyl-2-hydroxyäthyl-carbamat)

Allgemein sind die pharmakologischen Eigenschaften von Styramat denen des Mephenesin vergleichbar, außer einer 3 - 6 mal längeren Wirkungsdauer - 249, 319. Nach parenteraler oder oraler Zufuhr von Styramat kommt es an intakten Tieren zu einer Abnahme des Muskeltonus und der Bewegung wie auch zur Ataxie und leichten Sedation. Die spontane motorische Aktivität von Mäusen wurde durch Styramat in niedrigeren Dosen (100mg/kg, p.os) stärker unterdrückt als durch Meprobamat (80Cmg/kg, p.os) oder Mephenesin. Der Pinnareflex ließ sich an Mäusen vor dem Cornealreflex hemmen, der noch nach völliger Paralyse der Skelettmuskulatur vorhanden war - 249.

Die Bahnung des Partellarsehnenreflexes, ausgelöst durch elektrische Reizung des contralateralen Ischiassnervens, ließ sich an intercolliculär dezerebrierten Katzen durch niedrigere Dosen (5mg/kg, iv.) als an spinalisierten Katzen (21mg/kg, iv.) blockieren, während z.B. für Meprobamat an beiden Präparationen durchschnittlich die gleichen Dosen (27,5mg/kg, iv.) notwendig waren - 249. Styramat ist demnach ungefähr 4 mal wirksamer an dezerebrierten Tieren als an spinalisierten, so daß es ähnlich wie Mephenesin durch einen mehr supraspinalen Angriffspunkt auf vorwiegend

reticuläre Strukturen des Hirnstammes die Reflexabläufe des Rückenmarks zu beeinflussen scheint. Der Kniereflex ist gewöhnlich unverändert, während an dezerebrierten Tieren eine Abnahme der Reflexamplitude nach Dosen über 10mg/kg, iv., an Styramat beobachtet werden konnte - 249.

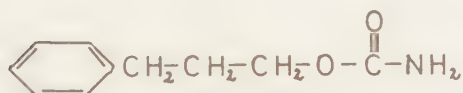
Im EEG zeigen sich weder Veränderungen der Spontanaktivität des Cortex, noch der Arousalantworten - 249. Styramat wies an Mäusen in Dosen, die zur Hemmung der spontanen Motilität notwendig waren, eine größere spezifische Wirkung auf die tonischen Extensorenkomponenten sowohl des maximalen Elektroschocks-, als auch des Pentylenetetrazol- und Strychninkrampfes auf als Mephenesin, Methocarbamol oder Chlornazexon - 17, 249, 319. EASTMAN ^{et al.} ¹⁹⁶⁰ berichten weiterhin, daß Metrazolinjektionen nach Styramat vor schnellem Todeseintritt schützt und den erhöhten Extensorentonus völlig aufhebt, jedoch die Metrazolkrampfschwelle unbeeinflusst bleibt.

Allgemeine pharmakologische Wirkungen nach Styramatzufuhr wie Blutdruck- oder Respirationsveränderungen, Histamin- oder Acetylcholineffekte sowie Blockierung der myoneuralen Transmission wurden nicht entdeckt. Über pathologische Veränderungen im Blut, Urin oder in Organen lagen nach chronischen Intoxikationsversuchen an Ratten keine negativen Befunde vor - 249.

4. Phenprobamat

Bei der systematischen Bearbeitung einer größeren Anzahl von Carbamidsäureestern von Aalkylalkoholen hinsichtlich ihres muskelerschlaffenden und trans-

quilisierenden Effekts, hatte sich das γ -Phenylpropylcarbammat (Phenprobamat, Proformiphen, "Gama-quil") als am wirksamsten herauskristallisiert - 50, 282, 288.



Strukturformel von Phenprobamat
(γ -Phenylpropylcarbammat)

Pharmakologische Prüfung von Phenprobamat

Während BÜCH (1959) diese Substanz als zentrales Muskelrelaxans mit Transquillizereigenschaften charakterisiert, will STILLE (1962) es als reinsten Vertreter der zentralen Muskelrelaxantien klassifiziert wissen.

Muskelrelaxierende Wirkung

Phenprobamat führte nach Untersuchungen von SURBER und Mitarbeiter (1959) die auf über 300% gesteigerte Motorik von Mäusen nach gleicher Dosierung wie an Meprobamat (50 mg/kg, P.os) innerhalb 30 - 40 Minuten für 2 - 3 Stunden auf den Ausgangswert zurück.

Auch nach dem Schräggittertest mit Mäusen kann nach ihren Untersuchungen Phenprobamat als ein starkes Muskelrelaxans bezeichnet werden, dessen Wirkung derjenigen von Meprobamat zumindest ebenbürtig, wahrscheinlich aber überlegen sein soll. Nach den Daten von STILLE (1962) sind jedoch für den Eintritt des

Rutscheffekts bei 50% der Mäuse höhere Dosen an Phenprobamat notwendig als an Meprobamat (s. Tab. 3).

Tabelle 3: Wirkungen von Phenprobamat

Wirkungen von PHENPROBAMAT	Tierpräparat	Dosis und Applikation	Autore
- Hemmung des FR	dez. Ka.	6 mg/kg, i.v.	281
- Schutzwirkung vor maximalen Elektroschockkrämpfen	Mäuse	ED ₅₀ 47,5 mg/kg, p.o.s	288
- Schutzwirkung vor Strychninkrämpfen	"	ED ₅₀ 55 mg/kg, p.o.s	288
- Schutzwirkung vor Pentylentetrazolkrämpfen	"	ED ₅₀ 95 mg/kg, p.o.s	288
- Verminderung der um 300% gesteigerten Motorik bis aufs Ausgangsniveau	"	50 mg/kg, p.o.s	288
- Rutscheffekt am Schräggitter	"	18,5 mg/kg, p.o.s ED ₅₀ : 400 mg/kg, p.o.s	288 281
- Hemmung der Kampfepisoden im Kampftest	"	ED ₅₀ : 200 mg/kg, p.o.s	281
- Hemmung der Orientierungsmotilität	"	ED ₅₀ 323 mg/kg, p.o.s	281
- Verlust des Pinnareflexes	"	ED ₅₀ : 400 mg/kg, p.o.s	281
- Verlust des Cornealreflexes	"	ED ₅₀ : 475 mg/kg, p.o.s	281
- Lösung der Dezerebrierungsstarre	dez. Ka	ED ₅₀ : 18 mg/kg, i.v.	281
- Verlust der Halte- und Stellreflexe	Mäuse	ED ₅₀ : 400 mg/kg, p.o.s	281
- Letalitätsdosis	"	LD ₅₀ : 840 mg/kg, p.o.s LD ₅₀ : 1220 mg/kg, p.o.s	282 288

Den durch Dezerebrierung an Katzen erzeugten muskulären Hypertonus vermochte Phenprobamat erst durch relativ hohe intravenöse Dosen (18 mg/kg) zu lösen, denn der Verlust des Pinnareflexes trat schon vor der Erschlaffung ein und auch der homolaterale Beugereflex ließ sich an spinalisierten oder dezerebrierten Katzen durch deutlich niedrigere Dosen (6 mg/kg, iv.) hemmen - 281. Diesen Befunden entnimmt STILLE (1962), daß Phenprobamat seine Hauptwirkung auf spinalem Niveau des Zentralnervensystems ausübt.

Weitere tierexperimentelle Untersuchungen können diese Annahme unterstützen (s. Tabelle 3, S. 121): So wurde im Kampftest eine Hemmung der Kampfepisoden bei 50% der Mäuse im Vergleich zum Meproamat erst nach bedeutend höheren Dosen erzielt, die nur die Hälfte der Seitenlagendosen (400mg/kg, p.os) betrug. Auch eine Unterdrückung der Orientierungsmotilität gelang erst durch Dosen, bei denen schon einige Tiere Seitenlage einnahmen. Diese Ergebnisse zeigen nach STILLE (1962), daß die Abschwächung dieser beiden Verhaltensweisen eher auf eine Koordinationsstörung durch Verlust der Stellreflexe zurückzuführen ist, als auf eine Beeinflussung corticaler oder subcorticaler Integrationsstufen, wonach dem Phenprobamat ein nur geringer transquilisierender Effekt zukäme.

STILLE und Mitarbeiter (1963) stellen als bemerkenswert heraus, daß Katzen selbst in Seitenlage noch reaktionsfähig blieben und ihren Kopf, soweit bewegungsmöglich auf Umweltreize hoben oder bei Abschwächung der Stellreflexe (Taumeln, Umfallen) dargebotene Mäuse noch zu ergreifen versuchten. Demnach scheint auch eine sedative Wirkungskomponente bei muskelrelaxierenden Dosen nicht vorhanden zu sein.

Auch EEG-Befunde geben keinen Hinweis auf eine deutliche Dämpfung corticaler oder subcorticaler Strukturen. Zwar konnten MONNIER und KRUPP (1959) im spontanen Elektrocorticogramm von Kaninchen vermehrt langsame Wellen registrieren, doch HAHN und Mitarbeiter (1963) gaben keine Beeinflussung der Arousalreaktion; ausgelöst durch elektrische Reizung der Formatio reticularis an Katzen, durch Phenprobamat an, und auch das menschliche EEG ließ keine Veränderungen erkennen. Somit ist entsprechend den Ergebnissen dieser Autoren ein supraspinal gelegener Hauptangriffspunkt am ZNS nicht anzunehmen.

Antikonvulsive Wirkungen

Auch im Hinblick auf seine antikonvulsiven Qualitäten zeigt Phenprobamat einen eher spinalen als supraspinalen Angriffspunkt. Ähnlich wie beim Mephenesin ließ sich eine Schutzwirkung gegenüber Strychnin durch niedrigere Dosen nachweisen als gegenüber Pentylantetrazol (s. Tabelle 3, S. 121). Am deutlichsten trat jedoch in der Versuchsreihe von SURBER und Mitarbeitern (1959) der Antagonismus gegenüber tonischen Streckkrämpfen hervor, die durch maximalen Elektroschock bedingt waren.

Metabolismus

SCHATZ und JAHN (1966) bestimmten qualitativ und quantitativ Phenprobamat im Blut und Harn an Mensch und Tier unter Auswertung colorimetrischer und dünnenschichtchromatographischer Methoden. An gesunden Versuchspersonen konnte nach oraler Applikation von 2,4 - 3,3 g Phenprobamat nach 1 - 2 Stunden eine maximale Blutkonzentration dieser Substanz festgestellt werden. Die Elimination erfolgte mit einer

Halbwertszeit von 5 - 8 Stunden, wobei ein geringer Anteil (7%) als unverändertes Phenprobamat, der Rest in Form von Abbauprodukten im Harn ausgeschieden wurde. Während der Stoffwechselumwandlung soll es zur oxydativen Verkürzung der Seitenkette und zur teilweisen Hydroxylierung des Benzolkernes kommen. Als Hauptabbauprodukt ließ sich Benzoessäure darstellen, die im Dünnschichtchromatogramm des Harns zu 67% des verabreichten Pharmakons als Hippursäure erschien.

Klinische Prüfung von Phenprobamat

Erste eingehende klinische Prüfungen des ~~A~~-Phenylpropyl-carbamats sind von GARRONE und Mitarbeitern (Zitat bei BERGER und LUDWIG, 1964) durchgeführt worden. Günstige Resultate konnten vor allen Dingen in der Therapie rheumatisch bedingter Muskelspasmen erzielt werden. So berichtet ~~BRAM~~ BRAM (1962) in Fällen von Spannungskopfschmerz, der auf Verspannungen der Kopf- und Nackenmuskulatur zurückzuführen ist, über gute Erfolge und auch GRAF (1962) bestätigt nachhaltige Erfolge bei Erkrankungen des Bewegungsapparates, zu denen Dorsalgien, Lumbalgien, Myalgien, Ischias, Rheumatismus usw. zählen, indem nach seinen Ausführungen "Gamaquil" vorwiegend in den Reflexmechanismus der supraspinalen Muskelsteuerung eingreift, deren polysynaptische Bahnen bis zum spinalen Motoneuron es hemmend beeinflusst. An gesunden Versuchspersonen war in den meisten Fällen eine Verminderung der Muskel-Ruheaktivität nachweisbar - 121, sowie eine starke Wirkung auf das Schriftbild. Dem standen negative Befunde bei der Prüfung der rohen Muskelkraft gegenüber, so daß die Autoren ihre Versuchsergebnisse dahingehend interpretieren, daß die

grobe Motorik durch Phenprobamat kaum reduziert wird, sobald man eine bestimmte Arbeitsleistung fordert, und daß in erster Linie die fein aufeinander abgestimmte Koordination der Bewegungen eine Veränderung erfährt.

Psychische Wirkungen machten sich bei normalen Versuchspersonen erst nach hohen Dosen an "Gama-quil" bemerkbar (50-70mg/kg Körpergewicht, p.os), die als Müdigkeit, Arbeitsunlust, Gleichgültigkeit auftraten - 121. Bei nervösen Menschen konnte schon nach niedrigeren Dosen (400-600mg, p.os) eine psychische Entspannung und Beruhigung erzielt werden, so daß neben dem muskelrelaxierenden Effekt beim Menschen auch eine geringe sedativ-transquillisierende Wirkungskomponente anzunehmen ist.

Phenprobamat zeichnete sich bei den klinischen Untersuchungen durch geringe Toxizität und Nebenwirkungen aus. Als Begleiteffekt bei therapeutischer Dosierung wurden eventuell Schlappeitsgefühl, Kopfschmerzen oder Hitzegefühl angegeben. Veränderungen im Blutbild oder pathologische Gewebsveränderungen von Leber, Nieren, Milz, Herz, Lungen oder Verdauungstrakt wurden nicht festgestellt - 288.

Zusammenfassend läßt sich den pharmakologischen und klinischen Befunden entnehmen, daß Phenprobamat als zentrales Muskelrelaxans vom Typ des Mephenesin zu charakterisieren ist. Es weist wie Mephenesin in muskelrelaxierenden Dosen kaum transquillisierende oder sedative Eigenschaften auf, die polysynaptischen Spinalreflexe hingegen sind deutlich gehemmt, Strychninkrämpfe und maximale Elektroschockkrämpfe lassen sich früher blockieren als Pentylenetetrazolkrämpfe.

Somit scheint Phenprobamat, wie in Abbildung 36 dargestellt, seine Wirkung in erster Linie auf die reticulospinale und spinale Organisation der Bewegungskoordination und des Muskeltonus zu entfalten. Klinisch erscheint Phenprobamat besonders bei rheumatischen Verspannungen der Muskulatur indiziert, die es durch Blockierung der subcorticalen und spinalen Steuerung des erhöhten Muskeltonus günstig zu beeinflussen vermag.

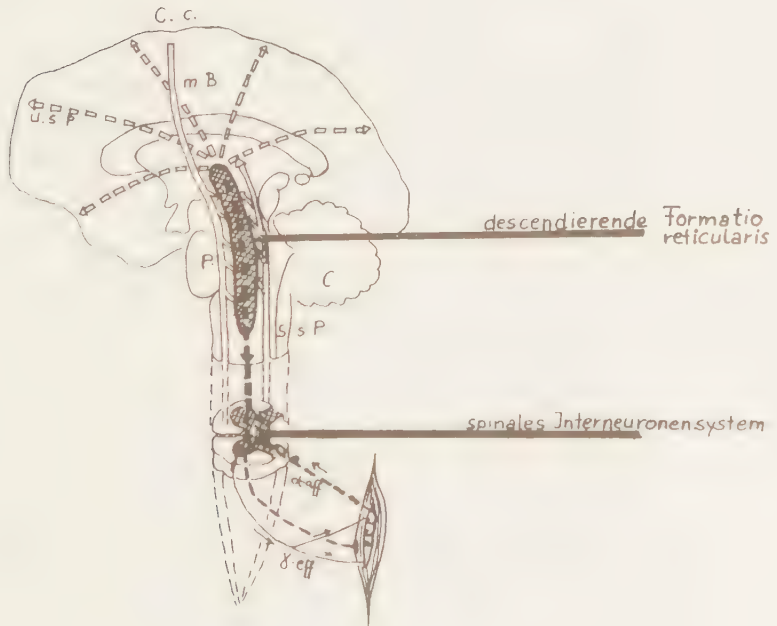


Abb. 36:
Hauptangriffspunkte von Phenprobamat am ZNS

C) Dicarbamatderivate des Propandiols

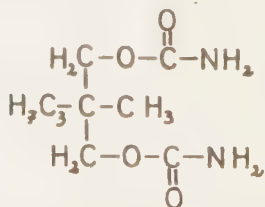
Meprobamat

Historisches:

Meprobamat, das 1850 von LUDWIG und PIECH synthetisiert werden konnte, ist eine Weiterentwicklung des Mephenesin. Auf Grund der schnellen oxydativen Inaktivierung zu β -o-toloxymilchsäure ist die Wirkung des Mephenesin nur kurzdauernd. Weder die Blockierung der OH-Gruppen, noch die einfache Carbamatsubstitution wie beim Mephenesincarbamat führten zu einem deutlich besseren Ergebnis. Erst die Dicarbamatderivate des Propandiols hatten eine längere Wirkungsdauer, jedoch viele nur eine geringe Wirksamkeit, unter denen lediglich das 2-Methyl-2n-propyl-1,3-propandiol-dicarbamat (Meprobamat, "Mitown", "Cyrpon", "Equanil") durch eine fundierte Muskelrelaxation, gute antikonvulsive Eigenschaften und einen merklich zähmenden Effekt im Tierversuch herausragte - 23, 73, 89.

Chemische und physikalische Eigenschaften:

Meprobamat ist ein weißes, kristallines Pulver von charakteristisch bitterem Geschmack. Es ist freilöslich in Alkohol und verschiedenen organischen Lösungsmitteln, jedoch wenig löslich in Wasser. Gegenüber verdünnten Säuren und Basen ist Meprobamat stabil, so daß es im Magen-Darm-Kanal nicht verändert wird. Der einfache aliphatische Aufbau ohne Ringstruktur (s. Strukturformel) soll die Ursache für eine geringe Toxizität und gute Verträglichkeit dieses Pharmakons sein - 24, 73.



Strukturformel von Meprobamat

(2-Methyl-2n-propyl-1,3-propandiol-dicarbamat)

Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung:

Eine Übersicht der Untersuchungsergebnisse über den Metabolismus von Meprobamat bei Mensch und Tier gibt DOMINO (1962). Demnach wird Meprobamat nach oraler Applikation fast vollständig resorbiert. Nach ein bis zwei Stunden erreicht seine Konzentration im Blut ein Maximum, die innerhalb von 10 Stunden und mehr wieder abnimmt, und nach 24 Stunden ist im Blut nur noch wenig von dieser Substanz nachweisbar. 12-20% der dem Menschen zugeführten oralen Dosis werden unverändert, der Rest als Stoffwechselprodukte gepaart mit Glucuronsäuren oder als unwirksames Hydroxymeprobamat im Urin ausgeschieden sowie weniger als 10% im Faeces. Annähernd 50% der im Blut vorhandenen Menge an Meprobamat bleibt unverändert, an die 60% der zugeführten Dosis wird zu Hydroxymeprobamat inaktiviert. Höchste Konzentrationen nach oraler Verabreichung an Ratten zeigten Lungen, Nieren und Leber. Untersuchungen mit C¹⁴-markiertem Meprobamat ergaben eine gleichmäßige Verteilung in sämtlichen Gehirnteilen, wo es zudem nur als unverändertes Meprobamat vorkommen soll - 30.

Pharmakologische Prüfung

Muskelrelaxierende Wirkung von Meprobamat:

Die muskelrelaxierende Aktivität von Meprobamat stellt sich bei den verschiedenen Tierarten und Applikationsformen recht unterschiedlich dar. Tabelle 4, S. 129, gibt eine Zusammenstellung der von BERGER (1954) und ROSZKOWSKI (1960) angewandten Dosen (PD₅₀), die notwendig waren, um bei 50% der Tiere während verschiedener Applikationsarten einen Verlust der Halte- und Stellreflexe herbeizuführen,

wobei die Tiere eine schlaffe Lähmung der Skelettmuskulatur zeigten. Nach oraler Zufuhr ergab sich für Meprobamat eine hohe Wirksamkeit bei den meisten Tierspezies, die jedoch nach intraperitonealer Gabe weniger ausgeprägt war. Bei Hamstern schien hingegen eine orale oder intraperitoneale Applikation gleich wirksam zu sein - 246. Weiterhin ließ sich ein genügend weiter Sicherheitsabstand zwischen den mittleren paralysierenden Dosen und den ebenfalls angegebenen Letalitätsdosen von Meprobamat feststellen, der jedoch beim Hund gering sein soll - 246.

Tabelle 4: Verlust der Halte- und Stellreflexe (ED_{50}) und Letalitätsdosen (LD_{50}) von Meprobamat an Mäusen, Ratten und Hamstern nach unterschiedlichen Applikationsarten (nach Daten von BERGER, 1954 und (Roszkowski, 1960))

<i>Tierspezies</i>	<i>Applikationsform</i>	<i>ED₅₀: mg/kg</i>	<i>LD₅₀: mg/kg</i>
<i>Mäuse</i>	<i>ip.</i>	235 (195)	800 (710)
"	<i>iv.</i>	175 —	482 —
"	<i>p.os</i>	300 (302)	1100 (980)
<i>Ratten</i>	<i>ip.</i>	300 (143)	545 (410)
"	<i>p.os</i>	1140 (382)	1600 (918)
<i>Hamster</i>	<i>ip.</i>	— (210)	— (625)
"	<i>p.os</i>	— (196)	— (1060)

Meprobamat wird von einigen Autoren - 52, 246, 281 bei oraler Applikation als 1,5 - 3,5 mal stärker in seiner muskelrelaxierenden Aktivität eingestuft als Mephenesin, während andere - 248 die Wirksamkeit beider Substanzen als gleich groß bewerten.

Deutlich unterscheidet sich Meprobamat hingegen von Mephenesin darin, daß es eine längere Dauer bis zum Einsetzen der Wirkung sowie eine längere Wirkungs-dauer aufweist. Die Dauer der muskelrelaxierenden Wirkung von Meprobamat bei oraler Zufuhr ist ungefähr 8 - 11 mal länger als die von Mephenesin - 23.

Affen ließen nach 200mg/kg Meprobamat leichte Koordinationsstörungen und eine beginnende Erschlaffung der Muskulatur erkennen, so daß sie Sitzposition einnahmen und nicht in der Lage waren zu gehen. Nach 400mg/kg zeigten sie eine völlige Muskeler-schlaffung für 7 Stunden ohne Beeinträchtigung der Atmung und des Kreislaufs - 23. STILLE (1962) konnte den muskelrelaxierenden Effekt von Meprobamat weiterhin im Rutschtest und Seitenlagentest an Mäusen objektivieren. Eine orale Verabreichung mittlerer effektiver Dosen von ED_{50} : 283 bzw. 340mg/kg führten zum Abrutschen vom Schräggitter bzw. zur Einnahme der Seitenlage, während die gleichen Wirkungen durch Mephenesin erst nach deutlich höheren Dosen (ED_{50} : 760mg/kg) erzielt werden konnten.

Bei der Lösung der Dezerebrierungsstarre an Katzen scheint Meprobamat nur halb so wirksam wie Mephenesin zu sein, da eine Verminderung der Rigidität durch Meprobamat nach 40-50mg/kg, iv., durch Mephenesin schon nach 20mg/kg, iv., erfolgte - 52. Der Pinna-reflex war bei Mäusen während der Seitenlage - 281 und bei Affen während vollständiger Muskeler-schlaffung - 23 noch unverändert oder träge erhalten geblieben, wurde hingegen durch Mephenesin schon nach

muskelrelaxierenden Dosen gehemmt. Eine Blockierung des Cornealreflexes an Mäusen erfolgte nach der Unterdrückung des Pinnareflexes in Dosen, die schon in den Letalitätsbereich von Meprobamat fielen - 281.

Wirkung von Meprobamat auf spinale Reflexfunktionen:
Aus der Vielzahl der Veröffentlichungen, die sich mit der Wirkung von Meprobamat auf das zentrale Nervensystem beschäftigen, werden in Tabelle 5a, S.133, die Versuchsergebnisse von einigen Autoren aufgeführt, deren Arbeiten in der Literatur am häufigsten zitiert wurden.

Die Wirkungen von Meprobamat auf die Reflexfunktionen des Rückenmarks erwiesen sich als qualitativ ähnlich wie die von Mephenesin, während die meisten Untersuchungen quantitativ eine 1,5 - 2 mal geringere Wirksamkeit, hingegen eine längere Wirkungsdauer als nach Mephenesinzufuhr, erbrachten - 265.

Polysynaptische spinale Reflexe wie der Flexorreflex und der gekreuzte Extensorreflex sowie der Linguomandibularreflex ließen sich an der narkotisierten, spinalisierten oder dezerebrierten Katze durch eine intravenöse Applikation von 30 - 40mg/kg Meprobamat stärker hemmen als der monosynaptische Patellarsehnenreflex - 23, 131, 232, 246, 281.

Während der Patellarsehnenreflex an spinalen Katzen im niedrigen Dosenbereich in den Versuchen von de SALVA und OESTER (1960) sowie ABDULIAN und Mitarbeiter (1960) durch Meprobamat (30-75mg/kg,iv.) unverändert oder nur leicht abgeschwächt und erst im hohen Dosenbereich (200mg/kg, iv.) an dezerebrierten Katzen eine Hemmung erreicht wurde - 315, konnte sowohl die Bahnung des Kniereflexes, ausgelöst durch Stimulierung des kontralateralen Ischiasnerven - 1, 249, 250, als

auch die Hemmung des Kniereflexes durch elektrische Reizung des ipsilateralen Ischiasnerven in subanästhetischen Dosen von Meprobamat (105mg/kg, iv.) an spinalen Katzen unterdrückt werden - 1, 250.

WILSON (1958) konnte durch Reizung des ipsilateralen Nervus peroneus und Ableitung der Potentiale von der entsprechenden Vorderhornwurzel an dezerebrierten Katzen zeigen, daß sich inhibitorische mono-, di- oder oligosynaptische Bahnen gegenüber kleinen Dosen an Meprobamat resistent verhalten und erst hohe Dosen (kumulative Gaben von 100mg/kg, iv.) die registrierten Potentiale unterdrücken. Hieraus schloß er, daß Meprobamat in erster Linie die exzitatorische synaptische Übertragung hemmt. In weiteren Untersuchungen studierten WILSON und TALBOT (1960) die Wirkung von Meprobamat auf die rekurrente Hemmung oder rekurrente Bahnung der Potentiale monosynaptischer Bahnen, die durch antidrome Nervenreizung in der hinteren Wurzel hervorgerufen und am peripheren Nervenstumpf registriert wurden. Sie stellten dabei fest, daß nach hohen Dosen (210-400mg/kg, iv.) selektiv die fakilitatorischen Bahnen blockiert wurden, während man im Falle der rekurrenten Inhibition teilweise sogar eine Wirkungsverlängerung registrierte, die man auf den nun überwiegenden hemmenden Einfluß zurückführte.

Tabelle 5a: Wirkungen von Meprobamat auf spinale Reflexfunktionen

Wirkungen von MEPROBAMAT	Tierpräparat	Dosis und Applikation	Autoren
- Abschwächung o. Hemmung des FR, des gekreuzten ER u. des LMR sowie leichte Abnahme der Amplitude des PSR	Ka (Chloralose)	30-40 mg/kg, iv	23, 24, 131
- Hemmung des homolateralen FR	dez. u. myelotom. Ka.	40 mg/kg, iv.	281
- Unterdrückung der polysynapt. Reflexe, in hohen Dosen auch des monosynapt. PSR	spin. Ka	20-40 mg/kg, iv.	246
- Hemmung des FR u. Abschwächung des PSR	spin. Ka.	40 mg/kg, iv	232
- Hemmung monosynapt. Bahnen erst in hohem Dosenbereich	spin. Ka	130-195 mg/kg, iv.	315
- PSR bleibt unverändert bzw. wird abgeschwächt	spin. Ka.	30 bzw. 35-75 mg/kg, iv.	250
- Depression des PSR in subataxischen Dosen	spin. Ka	< 105 mg/kg, iv.	1
- gelegentliche Verminderung der Potentiale inhibitorischer mono- u. disynapt. Bahnen	dez. Ka	bis 200 mg/kg, iv.	315
- Unterdrückung der durch elektr. Reizung des ipsilat. Ischiadicus ausgelösten Hemmung des PSR	spin. Ka	< 105 mg/kg, iv	1
- Abschwächung bzw. Unterdrückung der durch Reizung des ipsilat. Ischiassnerren bedingten Hemmung des PSR	spin. Ka	30 bzw. 35-75 mg/kg, iv.	250
- Hemmung der durch elektr. Reizung des contralat. Ischiadicus ausgelösten Bahnung des PSR, jedoch keine Wirkung auf den PSR selbst	spin. u. dez. Ka Mäuse spin. Ka.	35 mg/kg, iv > 105 mg/kg, iv 30-50 mg/kg, iv.	249 1 150
- Unterdrückung der rekurrenten (Hemmung) Bahnung monosynapt. Potentiale, keine Wirkung oder Zunahme der Wirkungs- dauer auf die rekurrente Hemmung	dez. Ka.	40-240 mg/kg, iv, 400 mg/kg, iv.	316
- Hemmung sowohl der δ -Motoneuronenaktivität, als auch der tonischen Entladungen der α -Motoneurone	nark. o. dez. Ka	20-40 mg/kg, iv. bzw. 30 mg/kg, iv.	54
- keine Beeinflussung der phasischen Aktivierung eines gesamten α -Motoneuronenverbandes nach elektr. ausgelösten monosynapt. Massentreflex	Ka. (flache Presurrenark.)	2x 20 mg/kg, iv	54
- Hemmung des Pinnareflexes vor dem Cornealreflex	Mäuse	660 und 700 mg/kg, p.o.s	281

Da die bisherigen Untersuchungen an Hand von Massenreflexen keine unmittelbaren Aussagen über das Verhalten der im Rückenmark vorkommenden, unterschiedlich reagierenden Motoneurone ermöglichen, haben BUSCH und Mitarbeiter (1960) die Entladungen einzelner Γ - und Alpha-Motoneurone nach intravenöser Zufuhr von Meprobamat an intercolliculär dezerebrierten oder unter flacher Presuren-Narkose stehenden Katzen registriert. Die Ableitungen erfolgten von präparierten Vorderwurzelfilamenten, der Testreiz wurde ausgelöst durch Dehnungsreflexe während passiver Muskelstreckungen.

Die Spontanaktivitäten und die Reflexentladungen der Gamma-Motoneurone, die man auf Grund ihrer Spontanaktivität, leichten Ansprechbarkeit auf zentrale und fremdreflektorische Reize sowie ihrer kleinen Spikeamplituden identifizierte, wurden nach kurzer initialer Steigerung durch 20-40mg/kg Meprobamat innerhalb von 6 Minuten rasch und vollständig gehemmt. Auch ihre Fähigkeit, auf zentrale Reize (Pinnareflex) mit Impulsvermehrung zu antworten, erlosch.

Die vorwiegend tonischen Reflexentladungen der Alpha-Motoneurone auf anhaltende Dehnungsreflexe, die man nach Deafferentierung der Muskelspindeln von den Gammafasern (Durchschneidung der Vorderwurzel auf der Versuchsseite) erhielt, wurden ebenfalls durch 30mg/kg Meprobamat nach anfänglicher Steigerung an beiden Tierpräparationen unterdrückt, wobei in der Regel phasische Restantworten bestehen blieben ("Umwandlung vom tonischen in den phasischen Reaktionstyp").

Weiterhin beobachtete man, daß die tonischen Dehnungsreflexe schon nach 15 Minuten wiederkehrten, während die Gammazellen über diese Zeit hinaus oft noch keine Entladungen zeigten. Die phasischen, eigenreflektorischen Antworten der Alpha-Motoneurone, hervorgerufen durch Aktivierung eines gesamten Alpha-Motoneuronenverbandes durch einen elektrisch ausgelösten Massenreflex, konnten auch nach zweimaliger Injektion von 20mg/kg Meprobamat an der narkotisierten Katze nicht unterdrückt werden.

Nach BUSCH und Mitarbeiter (1960) tritt eine Umwandlung tonischer in phasisch reagierende Motoneurone immer dann ein, wenn supraspinale oder periphere Antriebe der Motoneurone ausfallen. Durch Meprobamatzufuhr sollen hierbei hauptsächlich die supraspinalen retikulären Antriebe gehemmt werden, da der Ausfall dieser zentralen Antriebe durch gesteigerte Antriebe aus den Muskelspindeln nach Succinylcholininjektion, das neben der motorischen Endplatte auch die Muskelspindel chemisch erregt und einen erregenden Impulsstrom zu den Motoneuronen auslöst, kompensiert werden konnte. Somit findet nach Meinung von BUSCH und Mitarbeitern (1960) eine direkte Depression der Alpha- und Gamma-Motoneurone bei den angewandten niedrigen Dosen an Meprobamat kaum oder nur geringfügig statt. Unter diesem Gesichtspunkt ist auch die fehlende oder schwache Herabsetzung des monosynaptischen Massenreflexes zu werten.

Transquilisierende-sedative-hypnotische Wirkung: Meprobamat erzeugt charakteristische Verhaltensänderungen, die man am besten an Affen beobachten konnte. Nach geringen Dosen an Meprobamat verloren die Tiere ihre Angst, Feindseligkeit oder Aggressivität und

wurden zahm und freundlich. Im Gegensatz zu Chlorpromazin- und Reserpingaben zeigten sie dennoch volles Interesse an ihrer Umgebung - 23.

Diese beruhigende, zähmende Wirkung von Meprobamat, konnte in verschiedenen Tierversuchen wiederholt dargestellt werden. Eine Verminderung der Kampfepisoden, die an männlichen Mäusepaaren durch elektrischen Fußschock oder durch längere Einzelhaltung im Käfig induziert worden waren, gelang durch mittlere Dosen (ED_{50} : 84mg/kg, p.os), die noch keine Unterdrückung der spontanen motorischen Aktivität, keine Muskelrelaxation oder antikonvulsive Wirkungen und ungefähr ein Viertel der dafür notwendigen mittleren Dosis an Mepheneasin (ED_{50} : 310mg/kg, p.os) betragen - 74, 281, 296, 323.

In nicht neurotoxischen Dosen zeigte sich die motorisch beruhigende Wirkung von Meprobamat an einer leichten Verminderung der Orientierungsmotilität - 61, beziehungsweise an einer Hemmung der Orientierungsmotilität durch Dosen (175mg/kg, p.os), die weit unter denjenigen lagen, die zur Blockierung der Halte- und Stellreflexe (283mg/kg, p.os) notwendig waren - 281. Eine Abnahme der normalen motorischen Aktivität oder Störung der Bewegungskoordination von Mäusen wie sie am rotierenden Zylinder geprüft wurde, konnte im Dosenbereich von 50 - 100mg/kg, p.os, an Meprobamat nicht festgestellt werden - 169. Die Tiere behielten ihre normale Aktivität und Eigenheit, verloren aber die Furcht vor neuer Umgebung.

Die transquilisierende, beruhigende Wirkung von Meprobamat konnte auch am Menschen demonstriert werden. In psychomotorischen Tests, bei denen die

Leistungen durch zufällig herbeigeführte Angst- und Stresssituationen (z.B. durch elektrische Schmerzschläge oder plötzliche laute akustische Reize) normalerweise reduziert waren, vermochte Meprobamat eine kontinuierliche Verbesserung der geforderten Leistungen erbringen. Auch die durch Angst bedingte Unterbrechung eines Lernvorganges, hervorgerufen durch leichte elektrische Schmerzreize, wurde durch eine orale Zufuhr von 800mg Meprobamat aufgehoben - 25.

Kurzdauernde emotionelle Belastungen durch plötzlich verlangtes Kopfrechnen oder durch überraschende Ankündigung von Schmerzreizen nach einer Erwartungszeit von einer Minute, wie sie von KONZETT (1964) an Studenten durchgeführt wurden, konnten durch 200mg Meprobamat unterdrückt werden. Die emotionelle Mehrbelastung ließ sich plethysmographisch bestimmen, indem man die psychogen bedingte arterielle Mehrdurchblutung der quergestreiften Muskulatur bestimmte.

Die Wirkung von Meprobamat auf das psychomotorische Leistungsvermögen von gesunden Menschen (Reaktionsfähigkeit, Fahrgeschicklichkeit) wurde unterschiedlich beurteilt. So stellten MARQUIS und Mitarbeiter (1957) und MELANDER (1957) im Dosenbereich von 800 - 1000mg, p.os, bzw. 400mg, p.os, keine eindeutige Verminderung der geprüften Reaktionsfähigkeit oder Fahrgeschicklichkeit fest. KORNETZKY (1958) beobachtete nach 1600mg, p.os, eine signifikante Abschwächung der motorischen Koordination, der Reaktionszeit oder des Lernvermögens. LOOMIS und WEST (1958) registrierten eine verzögert einsetzende Verminderung der Leistung beim simulierten Fahrttest nach der ersten Dosis (400mg, p.os) und eine sofortige Verminderung nach der zweiten gleichgroßen Dosis. MUNKELT und Mitarbeiter (1962) beschreiben geschlechtsspezifische Unterschiede in den Test-

leistungen, wie Sensomotorik, Konzentration und Emotionalität. Nach 800mg Meprobamat sanken allgemein bei psychisch stabilen und labilen Frauen die Testleistungen ab, bei männlichen Versuchspersonen und zwar speziell bei den psychisch stabilen unter ihnen, blieben sie konstant oder stiegen sogar an. Den zuletzt angeführten Befunden ist demnach zu entnehmen, daß Meprobamat zumindest im höheren Dosenbereich eine sedative Wirkung entfaltet, die eine Verminderung der Reaktions- und Konzentrationsfähigkeit, Störung der Bewegungskoordination oder auch eine Einschränkung des Lernvermögens verursacht.

Meprobamat scheint weiterhin eine schlafinduzierende Wirkung auszuüben. Wie den zahlreichen Tierversuchen zu entnehmen ist, führt die Zufuhr von Meprobamat zur Beruhigung und Sedation der Tiere, jedoch selten zur Schläfrigkeit - 23, 74, 216, 232. Die Erleichterung des Einschlafvorganges läßt sich darum gerade bei nervösen und psychisch kranken Menschen nicht als eine direkte hypnotische Wirkung, sondern als eine indirekte Wirkung verstehen, da durch den beruhigenden Effekt von Meprobamat Nervosität, Angst und innere Spannung vermindert werden - 74.

EEG-Veränderungen durch Meprobamat:

Während BERGER (1963) darstellt, daß eine perorale Verabreichung von Meprobamat (1600mg/die) das grundlegende Bild des EEG am Menschen nicht verändert und eine erhöhte Aktivität im Corticogramm psychiatrischer Patienten erst nach 10.000mg/die auftritt beschreiben PFEIFFER und Mitarbeiter (1957), HENRY und OBRIST (1958) und DOMINO (1962) beim Menschen barbituratähnliche, schnelle EEG-Wellen ("fast wave

activity") mit Frequenzen von 20 - 30/sec und niedrigen Amplituden, die am deutlichsten im parietalen Cortexbereich auftraten.

Das spontane corticale und subcorticale EEG-Bild curarisierter oder narkotisierter Tiere (s.Tab.5b) wurde nach Meprobamat dahingehend verändert, daß im Neocortex und Thalamus wie auch im Corpus amygdaleum und Hippocampus die langsamen Aktivitäten zunehmen (geringe Frequenz, hohe Amplitude) und somit die Spontanaktivität synchronisiert wird - 131, 149, 216. HUKUHARA (1962) beobachtete, daß unter Meprobamateinfluß die Aktivität von 8 - 20/sec-Wellen im Cortex, Corpus amygdaleum und Hippocampus überwog. Diese Erregungslage bezeichnet er als "arousal pattern in low activity level" (Arousalzustand auf niedriger Aktivitätsstufe), die eine Zwischenstufe zwischen "alerting pattern" (Wachzustand) und "drowsy pattern" (Schläfrigkeit) darstellen soll.

Eine Wirkung von Meprobamat auf den Cortex ließ sich nicht deutlich darstellen. Nach Ausführungen von BERGER und LUDWIG (1964) konnte eine Zunahme langsamer Wellen im Corticogramm der Katze erst bei Zufuhr höherer Dosen (50 - 100mg/kg,iv., bzw. 160mg/kg,ip) beobachtet werden.

Große Übereinstimmung besteht dagegen in der Literatur über die Wirkung von Meprobamat auf das thalamische Neuronensystem (s. Tabelle 5b, S. 141). Schon relativ geringe Dosen (20mg/kg, iv.), die weder auf ~~anderem~~ supraspinalem oder spinalem Niveau einen Einfluß hatten, vermochten an Katzen mit oder ohne Anaesthesie - 11, 131 oder an curarisierten Katzen - 73 die spontane Aktivität des Thalamus zu synchronisieren. MONNIER und KRUPP (1959) weisen jedoch auf eine nur geringgradige Erregbarkeitsminde-

rung des ventrolateralen Thalamuskerns hin, der als spezifischer Relaiskern der Somatosensibilität gilt. Meprobamat (100mg/kg, p.os) bewirkte während hochfrequenter Reizung dieses Kerns am Kaninchen keine Änderung der für lokalisierte Entladungen notwendigen Reizspannung. Man schließt hieraus, daß das oligosynaptische spezifische sensorische Projektionssystem kaum durch Meprobamat beeinflusst wird.

- 14 -
Tabelle 5b: Wirkungen von Meprobamat auf corticale und subcorticale Strukturen

Wirkungen von MEPROBAMAT	Tierpräparat	Dosis und Applikation	Autoren
- Verdopplung der Amplituden im corticalem EEG, Verflachung der Amplituden des thalamischen EEG sowie Abnahme der Frequenz, wobei die Veränderungen zuerst im Thalamus auftreten	narkot. Ka	40mg/kg, i.	131
- vermehrte Wellen mit hohen Amplituden und langsamer Frequenz im Corticogramm, verstärkte Synchronisation im Thalamus u. Hippocampus	Kan.	100mg/kg, p.os	216
- Synchronisationsreflex (große, langsame Wellen von 8-20/sec) im Cortex, Corpus amygdaleum und Hippocampus	curar. Ka	25-50mg/kg, iv	149
- Synchronisation des spontanen EEG des Thalamus, bes. der dorsalen Kerne, während Cortex, limbisches System u. Hypo-thalamus noch unbeeinflusst bleiben	Ka mit u. ohne Anästhesie	20mg/kg, iv	131 11
- nur geringgradige Erregbarkeitsverminderung des ventrolateralen Thalamuskerns („spezifischer Relaiskern“)	Kan	100mg/kg, p.os	216
- Synchronisation des spontanen thalam. EEG in verschiedenen Kernen des spez. und un spez. Projektionsystems des Thalamus	curar. Ka.	20mg/kg, iv.	73
- keine deutliche Veränderung der Arousalantworten im Cortex oder Hippocampus, ausgelöst durch elektr. Reizung der Mittelhirn-reticularis o. durch akustische Reize	narkot. intakte Ka. unbewegl. Ka	20-40mg/kg, iv 40mg/kg, iv.	171 172
- keine abschwächende Wirkung auf die Arousalreaktion während hochfrequenter Reizung (100-200Hz) der mesenceph. Reticularis	Kan	100mg/kg, p.os	216
- keine o. geringgradige Erhöhung der Reizschwelle in der Mittelhirnreticularis o. dem Caput nucl. caudatus für die Auslösung einer Arousalreaktion im Nucleus amygdaleum, Hippocampus o. mot. Cortex.	curar. Ka	50mg/kg, iv	149
- keine Beeinflussung der zur Auslösung einer Wake-reaktion notwendigen Reizschwellen während elektr. Stim. des Nucleus centralis, des thalam. der rostralen Mittelhirnreticularis oder des Tectum, erst nach höheren Dosen leichte Erhöhung der Reizschwellen	unbewegl. Ka	80mg/kg, iv bzw. 100-200mg/kg, i.	97
- Erhöhung der Reizschwelle in den angeführten Strukturen für die Auslösung einer Arousalreaktion erst nach Mittelhirn-Läsion	unbewegl. Ka	10-20mg/kg, iv	97
- deutliche Dämpfung der durch Tripanil oder Chlorpromazin gesteigerten Erregbarkeit des mediothalam. Systems	Kan.	100mg/kg, p.os	216
- eindeutige Verminderung der durch niederfrequente Mittelhirnreizung hervorgerufenen rekrutierenden Antwort im Cortex	Kan.	100mg/kg, p.os	216
- Erhöhung der Reizschwelle im Nucleus centralis, thalam. für eine EEG-recruiting-response, jedoch selbst nach höheren Dosen keine Veränderung der Reizschwelle bei Mittelhirn-Läsion	unbewegl. Ka. bzw. unbewegl. Ka, iv	10mg/kg, iv 10mg/kg, iv	97
- teilweise Reduzierung (30%) der rekrutierenden Antworten im EEG (Abnahme der Amplituden), Erhöhung der Reizschwelle während niederfrequenter Reizung (8-10/sec) des Caput nucl. caudatus	curar. Ka	50mg/kg, iv	149
- Verminderung der Nachpotentiale der Entladungen des Hippocampus nach lokaler elektr. Reizung	unbewegl. Ka	20mg/kg, iv	171
- keine Wirkung auf Nachpotentiale o. nur leichte Reduzierung der Nachentladungsdauer im Hippocampus auf repetitive Reizung des präcommissuralen Fornix o. Nucleus amygdaleum	spin. Ka.	40mg/kg, ip	291
- Dämpfung der multineuronalen Verbindungen vom Hippocampus zum Cortex und Subcortex	Kan.	100mg/kg, p.os	216
- Unterdrückung der Börsartigkeit u. Übererregtheit nach Septum-Läsion	Rat.	95mg/kg, p.os	25
- deutliche Verlangsamung der spontanen Entladungen des Nucleus amygdaleum, geringe Verlangsamung der des Nucleus caudatus und Putamen (= Striatum)	narkot. Ka	60mg/kg, im.	11
- langsame EEG-Wellen im Nucleus caudatus, während die Aktivität im Pallidum unverändert o. erhöht ist sowie umgekehrt: Verminderung der Aktivität im Pallidum, Steigerung der Aktivität im Nucleus caudatus	narkot. Ka	80mg/kg, im.	11

Die durch hochfrequente elektrische Reizung des Ischiadicus, der mesencephalen Reticularis, des Nucleus ventralis lateralis thalami oder akustischer Bahnen an Katzen ausgelöste Weckreaktion wird durch Meprobamat nicht oder nur schwach gedämpft - 97, 171, 172. So konnten KLETZKIN und BECKER (1959) keine nennenswerte Veränderung einer Arousalreaktion im corticalen oder hippocampalen EEG feststellen. Auch LONNIER und KRUPF (1959) fanden nach peroraler Zufuhr von 100mg/kg Meprobamat an Kaninchen keine abschwächende Wirkung auf die durch Reticularisreizung hervorgerufene Arousalreaktion. Nach Angaben von HUKUHARA (1962) zeigte sich an curarisierten Katzen, die 50mg/kg Meprobamat injiziert bekamen, keine oder nur eine geringgradige Erhöhung der Reizschwelle, die zur Auslösung einer aktivierenden Reaktion im Mandelkerngebiet, Hippocampus oder motorischen Cortex notwendig war.

An intakten Katzen, die durch Gallamin immobilisiert waren, beobachtete GANGLOFF (1959), daß Meprobamat in Dosen bis zu 80mg/kg, iv., die Reizschwelle zur Auslösung einer EEG-Arousalreaktion durch Stimulierung des Nucleus centralis lateralis thalami, der Mittelhirnreticularis oder des Ischiasnerven gewöhnlich nicht veränderte. Lediglich in hohen Dosen (100 - 200mg/kg), die Schlafverhalten hervorriefen, wurde eine leichte Erhöhung der Reizschwelle beschrieben. In Dosen, die transquillisierend auf die Tiere wirkten, dominierte sogar ein stimulierender Effekt auf das Arousalssystem der Formatio reticularis. An Katzen mit elektrolytischer Schädigung der rostralen Mittelhirnreticularis genügten jedoch schon niedrige Dosen an Meprobamat (10 oder 20mg/kg, iv.), um die Arousalreaktion nach Stimulierung des Ischiasnerven, der

mesencephalen Reticularis oder des Nucleus centralis lateralis thalami zu unterdrücken. GANGLOFF (1959) gibt dafür folgende mögliche Erklärung: Eine primär depressive Wirkung von Meprobamat auf vorwiegend höherer Ebene des aufsteigenden reticulären Systems, zum Beispiel auf den Thalamus, wie es am geschädigten Tier deutlich wird, könnte am intakten Tier während niedriger Dosierung durch eine dominierende erhöhte Aktivität der Formatio reticularis verdeckt sein.

Neben einer als schwach angenommenen Wirkung auf die Arousalreaktion zeigt Meprobamat weiterhin Mephenesin-verwandtschaft durch seine dämpfende Wirkung auf das diffuse thalamische Projektionssystem. So konnten MONNIER und KRUPP (1959), GANGLOFF (1959) wie auch HUKUHARA (1962) eine teilweise oder deutliche Reduzierung der rekrutierenden Antworten im EEG beschreiben. Diese äußerte sich in einer Abnahme der Amplituden und einer Erhöhung der Reizschwelle während niederfrequenter Reizung des mediotthalmischen Systems, der mesencephalen Reticularis oder des Caput nuclei caudati (s. Tabelle 5b, S, 141). Während Meprobamat in geringen Dosen die Spitzenentladungen im limbischen System während elektrischer Reizung nicht beeinflusste, konnte dennoch an immobilisierten Katzen nach intravenöser Zufuhr von 20mg/kg Meprobamat eine Verminderung und Verkürzung der Nachpotentiale im Hippocampus - 171 nach lokaler elektrischer Reizung beobachtet werden.

TAGAKI und BAN (1960) studierten eingehend neben anderen psychotropen Pharmaka die Wirkung von Meprobamat auf limbische Bahnen spinalisierter Katzen. Bei Anwendung niedriger Dosen (20mg/kg, ip.) mußten sie die Wirkung auf Verbindungen zwischen Corpus amygdaleum oder präcommissuralem Fornix und Hippocampus als nicht vorhanden oder als nur gering einstufen. Eine Verminderung der Nachpotentiale sowie eine Verkürzung der Nachentladungsdauer des Hippocampus durch

repetitive Reizung des präcommissuralen Fornix ließ sich erst nach höheren Dosen (40mg/kg,ip) registrieren, während auch diese Dosis nach repetitiver Stimulierung des Mandelkerns auf die hippocampalen Entladungen keinen deutlichen Einfluß zeigten. MONNIER und KRUPP (1959) berichten, daß Verbindungen vom Hippocampus zum Cortex und Subcortex an Kaninchen durch Meprobamat (100mg/kg, p.os) gedämpft werden konnten. An Ratten mit Septumläsion, die sich dadurch bösartig und übererregt verhielten, unterdrückte Meprobamat in Dosen, die noch keine neurologischen Ausfälle hervorriefen (95mg/kg,p.os), das aggressive Verhalten - 25.

Experimentelle Studien von BAIRD und Mitarbeitern (1957) zeigen, daß die Wirkung von Meprobamat nicht auf das Diencephalon begrenzt ist, sondern auch auf die Basalganglien des Vorderhirn (Amygdala, Nucleus caudatus, Pallidum) ausgerichtet ist. So waren an narkotisierten Katzen im Corpus amygdaleum wie auch im Nucleus caudatus und Putamen (=Striatum) langsame Wellen mit höheren Amplituden nachweisbar (s,Tab.5b, S. 141). Man erwog hierbei die Möglichkeit, daß die depressive Wirkung von Meprobamat auf das Striatum ein sekundärer Effekt sei, der auf eine Verminderung afferenter Impulse aus dem Thalamus zurückzuführen ist. Es wird jedoch auch ein direkter Angriffspunkt auf die Basalganglien diskutiert. Wiederholt konnten BAIRD und Mitarbeiter (1957) beobachten, daß das Pallidum und das Striatum unabhängig voneinander reagierten. So wurden langsame Wellen im Nucleus caudatus begleitet von einer Zunahme der schnellen Aktivitäten im EEG des Pallidum. Umgekehrt erschienen Spitzenentladungen im Nucleus caudatus, während die pallidäre Aktivität abnahm.

BAIRD und Mitarbeiter (1957) schließen aus diesen Befunden, daß eine direkte Wirkung von Meprobamat auf das Pallidum dem efferenten fakilitatorischen und inhibitorischen Impulszufluß vom Striatum zu diesem Ganglion entgegenwirkt und dessen Effekt auf das Pallidum überlagert.

Antikonvulsive Wirkungen von Meprobamat:

Im Gegensatz zu seiner Wirkung auf die spinalen Reflexe und die Dezerebrierungsstarre erwies sich die Schutzwirkung von Meprobamat gegenüber Krämpfe und Tod durch Pentylentetrazol im Tierversuch an Mäusen als 5 - 8 mal stärker als die von Mephenesin - 23, 52, 232, 246. Sie erfolgte in einem Dosenbereich, der noch keine sedativen Effekte auftreten ließ. Meprobamat erhöht die Krampfschwelle für Pentylentetrazol und blockiert die tonische Extensorphase dieser Krämpfe - 18. Es weist in Bezug auf dieses Krampfgift einen deutlichen Sicherheitsabstand auf, da die Mäuse schon durch weniger als 1/10 der letalen Meprobamatdosis vor letalen Metrazoldosen geschützt werden konnten - 24.

Auch die Krämpfe, die durch maximalen Elektroschock hervorgerufen wurden, konnten durch geringere Dosen an Meprobamat (s. Tabelle 6, S. 146) als an Mephenesin unterdrückt werden - 23, 249.

Wie aus Tabelle 6, S. 146 ebenfalls ersichtlich ist, erweist sich die Schutzwirkung gegenüber Strychnin als bedeutend schwächer - 24, 246, 281, wobei Meprobamat einen verhältnismäßig größeren Antagonismus

gegenüber der Letalwirkung als gegenüber der konvulsiven Wirkung von Strychnin zu entfalten scheint - 23.

Tabelle 6: Schutzwirkung von Meprobamat und Mephenesin vor Krämpfen und Tod durch 120 mg/kg, sc., (150 mg/kg, sc.) Pentylentetrazol oder 2,5 mg/kg, sc., (1,5 mg/kg, sc.) Strychnin sowie Hemmung der maximalen Elektroschockkrämpfe an Mäusen nach Daten von BERGER (1954) und (ROSZKOWSKI (1960))

	Anti-Pentylentetrazol-Wirkung		Anti-Strychnin-Wirkung		Hemmung der
	Hemmung der Krämpfe ED ₅₀ : mg/kg, p.o.s	Schutz vor Tod ED ₅₀ : mg/kg, p.o.s	Hemmung der Krämpfe ED ₅₀ : mg/kg, p.o.s	Schutz vor Tod ED ₅₀ : mg/kg, p.o.s	max. Elektroschockkrämpfe ED ₅₀ : mg/kg, p.o.s
Meprobamat	102 (155)	81 (90)	550 (400)	134 (210)	165 —
Mephenesin	> 420 (565)	235 (375)	485 (355)	230 (245)	415 —

Allgemeine pharmakologische Wirkungen von Meprobamat

Synergistische Effekte:

Meprobamat verlängerte den Schlaf und die Anaesthetisierdauer von Hexobarbital-Na an Versuchstieren mehr als Mephenesin. Der Schlaf wurde ruhiger ohne Zeichen der Überregtheit, die auch nach dem Erwachen nicht auftraten. Wegen der längeren Dauer des Wirkungseintritts konnte jedoch eine prähypnotische Erregung, die durch das Barbiturat bedingt war, nicht unterdrückt

werden - 23.

Über die Wechselwirkung zwischen Meprobamat und Alkohol liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. ZIRKLE und Mitarbeiter (1960) verabreichten 12 weiblichen und 10 männlichen Versuchspersonen, bei denen ein ständiger Blutalkoholgehalt von 0,05% aufrechterhalten wurde, 4 mal am Tag für eine Woche 400mg Meprobamat. Die Testleistungen (Koordinationsvermögen, Urteilsfähigkeit) fielen signifikant ab, so daß man dem Meprobamat eine additive oder möglicherweise potenzierende Wirkung auf Alkohol zuschrieb. MARQUIS und Mitarbeiter (1957) stellten keine Verstärkung der durch Alkohol beeinträchtigten Fahrleistungen nach Kombination mit gewöhnlichen Dosen an Meprobamat fest, doch sei, so heißt es in einem Diskussionsbeitrag, nach mehrmaliger Einnahme von Meprobamat wegen des späten Wirkungseintrittes mit mehr als einer Verdoppelung der Dosis zu rechnen, so daß eventuell dennoch eine Leistungsverminderung zu erwarten sei.

Untersuchungen von KIELHOLZ und Mitarbeitern (1967) ergaben keine sichere Verstärkung des Alkoholeffektes bei Überprüfung der Fahrleistung an 120 Versuchspersonen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei stabilen und labilen Versuchspersonen, die Meprobamat und Alkohol in Kombination erhielten, stellten MUNKELT und Mitarbeiter (1962) fest. Während die durch Alkohol beeinträchtigte sensomotorische Leistung (Fahrtüchtigkeit) besonders bei labilen männlichen Versuchspersonen durch Meprobamat (800mg) kompensiert werden konnte, ihre emotionelle Beeinträchtigung jedoch weiter verstärkt wurde, waren bei den weiblichen Versuchs-

personen die Wirkungen gerade umgekehrt: Verstärkung der sensomotorischen, Kompensation der emotionalen Beeinträchtigung.

Wirkung auf das autonome Nervensystem:

BERGER (1954, 1956, 1963) schreibt dem Meproamat keinen Einfluß auf das autonome Nervensystem zu, worin er einen entscheidenden Unterschied zwischen den Transquilizern vom Typ des Meproamats und denen des Phenothiazins erblickt.

Untersuchungen an der Meerschweinchensamenblase in vitro und in vivo mit Meproamat (Lösung $1/10^{-3}$ bzw. 20 - 40mg/kg, iv.) ließen GARRETT und Mitarbeiter (1958) zu der Ansicht kommen, daß dem Meproamat eine antagonistische Wirkung gegenüber spasmenauslösenden Substanzen wie Adrenalin, Acetylcholin, Bariumchlorid oder Neostigmin zugesprochen werden muß, da hierdurch ausgelöste Krämpfe vermindert oder gehemmt werden konnten. Weiterhin postulieren diese Autoren einen ganglionären Angriffspunkt, der aber nicht spezifisch auf sympathische oder parasympathische Ganglien ausgerichtet ist. Durch ihre Versuchsergebnisse: Veränderung der orthostatischen Kreislaufreflexes am Kaninchen durch Meproamat (20mg/kg, iv.) ähnlich wie nach Ganglienblockern, Reduzierung oder Hemmung der durch Carotissinus-Entlastung bedingten Blutdrucksteigerung nach 20 - 60mg/kg, iv., Meproamat am Kaninchen, Aufhebung der durch präganglionäre Reizung des Halssympathicus verursachten Nickhaut-Kontraktionen der Katze durch Injektion von 20mg/kg Meproamat, sehen sie die ganglienblockierende Wirkung bestätigt.

Wirkung auf Blutdruck und Atmung:

Meprobamat soll den Blutdruck und die Atmung noch weniger beeinflussen als Mephensesin - 23. Eine intravenöse Injektion von 40mm/Hg Meprobamat an chloralisierten Katzen bewirkte einen vorübergehenden Blutdruckabfall von 25 - 40mg/kg. Dieser Effekt wurde von einer leichten Verlangsamung des Herzschlages begleitet. Die Atmung blieb gewöhnlich unverändert oder zeigte nur einen leichten Anstieg in der Frequenz und Amplitude. Blutdruck und Atmung ließen nach intramuskulärer Gabe von 50mg/kg Meprobamat keine Veränderung erkennen - 23.

Klinische Prüfung von Meprobamat

Bei neurologischen Störungen:

Auf Grund seiner muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Eigenschaften erwartete man von Meprobamat wertvolle Unterstützung in der Behandlung von Muskelverspannungen, bei verschiedenen rheumatischen Zuständen, Spastizität, zentralen Lähmungen, Tetanusvergiftungen oder Epilepsie.

SMITH (1957) prüfte Meprobamat an 100 Patienten, die unter chronischen rheumatischen Zuständen litten. Dabei zeigte sich ein besonders günstiger Einfluß in den Fällen, in denen Muskelkrämpfe dominierten (rheumatoide Spondylitis, zervikale Myositis, chronische Verspannungen im unteren Rückenbereich). Völlig unwirksam hingegen erwies sich Meprobamat bei der echten rheumatoiden Arthritis.

EISENBERG und NEVIASER (1957) behandelten 107 Patienten, die Muskelspasmen, Bewegungseinschränkungen und Muskelschmerzen als Symptome aufwiesen, mit Meprobamat. Nahezu 90% der Patienten empfanden

eine deutliche Erleichterung, besonders die, die unter akuten Verspannungen der Rückenmuskulatur und akuter zervikaler Myositis litten.

PAYNE und Mitarbeiter (1964) bestätigten in Doppelblindversuchen die Wirksamkeit von Meprobamat bei muskuloskeletalen Störungen des Hals-, Rücken- und Armgebietes, deren Hauptsymptome Muskelverkrampfungen und irradierende Schmerzen nach Einzeldosen von 400mg Meprobamat zum Teil beseitigt oder vermindert werden konnten.

SCHLESINGER (1957) prüfte den therapeutischen Wert von Meprobamat an 39 Patienten, deren motorische Leistungen durch Störungen des Muskeltonus auf Grund zentraler Lähmungen eingeschränkt waren. Als brauchbar erwies sich Meprobamat zur Unterdrückung hypertoner Zustände bei Athetose und dystonen Syndromen, während spastische Symptome schwerer zu vermindern waren. Meprobamat vermochte den erhöhten Muskeltonus soweit zu verringern, daß ein systematisches Bewegungstraining aufgenommen werden konnte. Die besten therapeutischen Ergebnisse wurden an vorher stark emotionell beeinträchtigten Patienten festgestellt, so daß SCHLESINGER (1957) die Besserung der körperlichen Leistungen letztlich der Fähigkeit des Meprobamats zuschreibt, emotionale Spannungen, die zusätzlich den Muskeltonus steigern (s. Teil A, IV), ^{zu} herabsetzen.

GILLETTE (1957) beobachtete teilweise eine deutliche Reduktion des Muskeltonus sowohl bei pyramidalen als auch bei extrapyramidalen Schädigungen. Die Besserung spastischer und athetoider Zustände, wobei nach seiner Meinung eine stärkere emotionelle Komponente wegen

des jungen Alters der Patienten vernachlässigt werden konnte, wurden klinisch durch eine Verbesserung der motorischen Funktionen wie Greif- und Klammerbewegungen oder des zielbewußten Bewegungsablaufes objektiviert.

Die gute antikonvulsive Wirksamkeit von Meprobamat gegenüber Pentylentetrazol- und maximalen Elektroschockkrämpfen brachte es mit sich, daß der Wert dieses Pharmakons auch für die Therapie des Tetanus und die Formen der Epilepsie geprüft wurde. Besonders nützlich erwies sich Meprobamat bei akutem Tetanus - 65. Man konnte eine weitgehende Abschwächung der Krampfeigung erzielen und damit Sedativa oder Analgetika einsparen. Die infolge der Krampfanfälle sonst notwendigen Tracheotomien entfielen in den meisten Fällen wie auch die Indikation zur Voll- oder Teilcurarisierung mit künstlicher Beatmung trotz zum Teil schwerer und schwerster Verlaufsformen.

Epileptische Anfälle hingegen wurden kaum beeinflußt und die Anfallsneigung nur unsicher verbessert - 24. Es konnte lediglich ein Nachlassen der Hyperaktivität sowie eine beruhigende Wirkung beobachtet werden. Günstigere Ergebnisse wurden bei der Behandlung von idiopathischen Petit-mal-Anfällen erzielt, die jedoch auch nicht immer mit Sicherheit zu unterdrücken waren - 191.

Bei psychiatrischen Störungen:

Dieses wichtigste Anwendungsgebiet wird schon in den ersten Arbeiten von SELLING (1955) und BORRUS (1955) abgesteckt. Aus der Zusammenfassung ihrer Ergebnisse geht hervor, daß sich diese Substanz auf Grund ihrer transquilisierenden Eigenschaft als sicher wirksam und klinisch brauchbar zur Behandlung zentraler Erregungszustände bewährt hat. Die

Autoren erzielten die besten Erfolge bei Angstneurosen, die auf seelischer Spannung beruhten. BORRUS (1955) berichtete über gute Erfolge bei 78% nervöser Kranker mit Angst- und Spannungszuständen, während SELLING (1955) sogar bei rund 90% eine sofortige Besserung oder Heilung sah. In den folgenden Jahren konnten zahlreiche weitere Untersuchungen die gute Wirksamkeit von Meprobamat bei psychoneurotischen Zuständen bestätigen, deren Leitsymptome insbesondere Angst- und Spannungszustände darstellten - 40, 67, 71, 102, 103, 91, 139, 144, 162, 226. Meprobamat erwies sich ebenso als brauchbar bei Spannungskopfschmerzen und als Mittel zur Förderung des normalen Einschlafens, ohne selbst ein Schlafmittel zu sein. Bei Personen, die unter Angst und emotionaler Spannung stehen, geben Stresssituationen im Leben oft Anlaß zu muskulären Verspannungen der hinteren Kopf- und Nackenmuskulatur, die sekundär Schmerzen im Kopf-Nacken- und Schulterbereich hervorrufen können. Diese in Wirklichkeit psychoneurotischen Manifestationen, bei denen sich Kopfschmerzen oft als Hauptsymptome einstellten, konnten erfolgreich nicht zuletzt auch wegen der muskelrelaxierenden Eigenschaft des Meprobamats beseitigt werden - 24, 91, 262.

Das hervorstechendste Merkmal des erzielten Schlafes soll das Fehlen von Hangover-Effekten wie Dösigkeit oder Schwindel nach Barbituraten und der ruhige, traumlose Schlaf sein, wobei die Patienten jeder Zeit aufweckbar blieben - 24. Die Wirksamkeit auf echte Psychosen, wie zum Beispiel auf Schizophrenie, wurde dagegen als gering bewertet. So konnten die meisten der oben genannten Autoren in solchen Krankheitsfällen keine deutliche Besserung feststellen, und auch PENNINGTON (Zitat nach BERGER 1956), der 1250 zumeist schizophrene Patienten behandelte,

konnte bei 68% eine nur mäßige, bei 29% eine deutliche Besserung und bei 3% der Patienten eine völlige Rehabilitation mitteilen.

Über günstige, unterstützende Wirkungen von Meprobamat wird auch bei angst- und spannungsüberlagertem Asthma bronchiale - 102, 124 oder bei Entziehungssymptomen des akuten Alkoholismus wie zum Beispiel psychomotorische Agitiertheit, Angst, Überregtheit, Einschlafstörungen und Depressionen - 24, 35, 112.

Die Verbindung muskelrelaxierender und transquillisierende Eigenschaften von Meprobamat konnte in der Gynäkologie nützliche Anwendung finden. So zeigten die Kreißenden nach Untersuchungen von ANSELMINO (1957), HALLER und HARTL (1959) und SIGEL (1963) eine relaxierende Wirkung auf die Darmmuskulatur, wobei die Wehentätigkeit unbeeinflusst blieb, eine psychische Entspannung und Beruhigung sowie eine Verkürzung der Geburtsdauer.

Die Anwendung von Meprobamat als Präanaesthetikum finden DIETRICH und RIEDEL (1957), WIKLUND (1957) indiziert, da eine Beruhigung und damit günstige vegetative Ausgangslage vor operativen Eingriffen erlangt wurde. Gleichzeitig konnte präoperativ zur Einleitung der Narkose der Bedarf an atmungsdepressorischen Mitteln wie Morphin, Pethidin oder Barbitursäurederivate verringert werden - 314. Nach Angaben von DIETRICH und RIEDEL (1957) soll sich eine Meprobamatmedikation zur Unterstützung der Narkose auf Grund der muskelerschlaffenden sowie reflexhemmenden Wirkung besonders für die große und mittlere Chirurgie im Bereich des Abdomen eignen.

Dosierung, Toxizität und Nebenwirkungen von Meprobamat:

Als gewöhnliche therapeutische Dosen werden allgemein eine ein- oder zweimalige Gabe einer Einzeldosis von 400mg Meprobamat angegeben. Bei schweren psychotischen Störungen müssen jedoch höhere Dosen (bis zu 6400mg/die) angewandt werden - 310.

Intensive klinische Erprobungen haben übereinstimmend gezeigt, daß Meprobamat ein Mittel von extrem niedriger Toxizität ist. Patienten, die als Langzeittherapie 1 oder 2gr für 12 Monate oder 4gr für ein halbes Jahr erhielten, zeigten keine toxischen Effekte wie etwa Blutdyskrasie, Leber- oder Nierenstörungen - 24, 89. Selbst Überdosierungen in suizidaler Absicht waren wegen der hohen benötigten Dosen nicht sehr erfolgreich. Erst sehr hohe Dosen, es werden Einnahmen von 20 - 40gr angegeben, führten zum Koma, cardiovasculärem Schock, zur Atemlähmung und zum Tod - 74.

Auch über die nur geringen Nebenwirkungen von Meprobamat herrscht in den zahlreichen Veröffentlichungen Übereinstimmung. Der einzige fast ständig angeführte Nebeneffekt ist ein Schläfrigkeitsgefühl - 74, 226, 266, dessen Grad jedoch von der verabreichten Dosis und dem Alter des Patienten abhängen soll - 24. Eine zeitlich begrenzte Reduktion der Dosen führt zu einer Verminderung des Schläfrigkeitsgefühls, das zudem nach längerer ununterbrochener Zufuhr nur noch selten auftreten soll - 89.

Der einzige etwas schwerwiegendere Begleiteffekt, der bei einigen Patienten auftrat, die zum erstenmal mit Meprobamat Kontakt hatten, war Hautallergie. Als allergische Symptome traten urticarielle oder erythematös-maculopapulöse Effloreszenzen auf, die sich

auf Unterarmbereiche, Rumpf- oder Leistengegend beschränkten oder auch generalisiert vorkamen, und einige Stunden nach Einnahme des Pharmakons erschienen, sich aber innerhalb einer Woche zurückbildeten - 24, 74, 89. In einigen Fällen wurden Reaktionen wie Fieber, angioneurotisches Ödem, Nausea oder Erbrechen, selten eine thrombozytopenische Purpura mit Fieber und Ödem beobachtet - 74, 89.

Eine Einnahme genügend hoher Dosen konnte beim Tier und beim Menschen eine körperliche Abhängigkeit von diesem Psychopharmaka schaffen - 74, 89. So wurde an Mäusen 4 - 8 Stunden nach abrupten Abbruch einer 12 - 14 tägigen Meprobamatzufuhr Überregtheit festgestellt, die innerhalb von 28 Stunden wieder absank. 44 von 47 psychiatrischen Patienten zeigten nach einer 40tägigen Zufuhr von 3,2 bis 6,4gr Meprobamat objektive Entziehungssymptome wie Schlaflosigkeit, Erbrechen, Tremor und Ataxie. 8 Patienten erlitten Halluzinationen, Angstzustände, Tremor und 3 Patienten Grand-mal-Anfälle - 74. Das Risiko einer Suchtgefahr soll jedoch gering sein, ausgenommen vielleicht bei psychopathischen Patienten, bei denen ohnehin vorher schon eine Gewöhnung wie Barbiturate oder Morphin an Pharmaka stattgefunden hatte - 89.

Über ernstzunehmende Nebenwirkungen durch Meprobamat wie Thrombozytopenie oder aplastische Anämie wurde sehr selten berichtet und meist nur im Zusammenhang mit anderen Pharmaka - 89. Bei Kombination von Meprobamat mit Alkohol ist Vorsicht geboten. Obwohl im allgemeinen keine Verstärkung der Alkoholwirkung zu verzeichnen war, so muß dennoch bei psycho- oder vegetativ-labilen Patienten mit einem gesteigerten Effekt gerechnet werden - 221, der sogar in einem Fall zum Kollaps und zu lebensbedrohlichen Schockzuständen geführt hatte - 302.

Zusammenfassung der pharmakologischen und klinischen
Befunde von Meprobamat

Meprobamat zeigt im Tierversuch eine ähnlich muskel-relaxierende Wirkung wie Mephensesin, hingegen eine stärkere Schutzwirkung gegenüber Pentylentetrazol- und Elektroschockkrämpfensowie einen stärkeren transquilisierenden Effekt als Mephensesin. Eine Darstellung der möglichen Angriffspunkte von Meprobamat gibt Abbildung 37, S. 157.

In niedrigen Dosen entfaltet Meprobamat eine selektive Wirkung auf thalamocortiale Neuronensysteme, wobei die Kerne des spezifischen thalamischen Projektionssystem nur schwach, die des unspezifischen thalamischen Projektionssystems hingegen deutlich beeinflußt werden. In etwas höheren Dosen läßt sich eine definitive Wirkung auf polysynaptische Reflexbahnen im Rückenmark annehmen. Die Strukturen des limbischen Systems werden in ihrer Aktivität gedämpft, die Aktivitäten der Basalganglien gesteigert oder vermindert.

Erst in hohen Dosen werden auch der Cortex und das Arousalssystem stärker beeinflußt, indem ihre Aktivität ebenfalls verringert wird. In diesen Dosen tritt auch eine Abschwächung der monosynaptischen spinalen Reflexe auf, während die polysynaptischen Reflexe eine profunde Hemmung aufweisen.

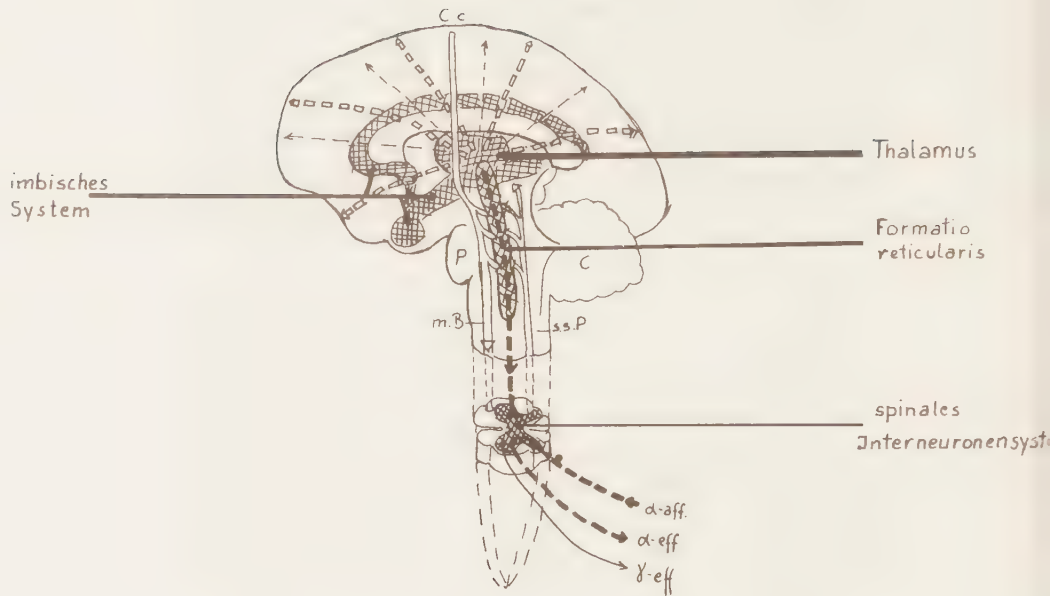


Abb. 37:
Hauptangriffspunkte von Meprobamat am ZNS

Meprobamat wirkt in erster Linie auf supraspinale Interneuronensysteme, was durch seine vornehmlich tranquilisierenden Eigenschaften gegenüber einer erst in höheren Dosen auftretenden muskelrelaxierenden Wirkung, durch eine stärkere Antipentylenetetrazolwirkung, hingegen schwache Antistrychnineinwirkung sowie durch eine hauptsächlich durch retikuläre Dämpfung hervorgerufene Hemmung der spinalen polysynaptischen Reflexe zum Ausdruck kommt.

Eine Beeinflussung ganglionärer Strukturen des autonomen Nervensystems mag ebenfalls stattfinden. Synergetische Effekte sind mit Barbituraten und eventuell auch mit Alkohol zu erwarten.

Im klinischen Bereich ergeben sich als Hauptindikation für eine Meprobamatanwendung psychische Zustände, die durch Angst, Spannung und Unruhe charakterisiert sind. Somit lassen sich die symptomatischen Therapiemöglichkeiten mit Meprobamat auf die Gebiete der Medizin anwenden, wo es gilt, eine emotionelle Beeinträchtigung des Patienten als direkte oder indirekte Ursache zu beseitigen. Auf Grund seiner muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Eigenschaften ergeben sich ebenfalls Anwendungsmöglichkeiten für Meprobamat bei Muskelverspannungen, Muskelkrämpfen sowie hyperreflektorischen Zuständen. Mit Meprobamat sind in erster Linie rheumatisch bedingte Muskelspasmen des Hals-, Schulter- und Lumbalbereiches günstig zu beeinflussen, aber auch der spastisch erhöhte Muskeltonus, Tetanuskrämpfe und athetotische Hyperkinesen lassen sich vermindern. Epileptische Anfälle werden hingegen kaum vermindert, lediglich die Schwere der Krampfanfälle mag eine leichte Milderung erfahren. Die Begleiteffekte sind bei gewöhnlicher Dosierung gering und beschränken sich in erster Linie auf ein Müdigkeitsgefühl. Höhere Dosen können Schwindel, Nausea, Tremor oder Ataxie hervorrufen. Neben möglichen allergischen Hauterscheinungen sind toxische Reaktionen des Blutes sehr selten, Störungen der Leber- und Nierenfunktion sind nicht beobachtet worden.

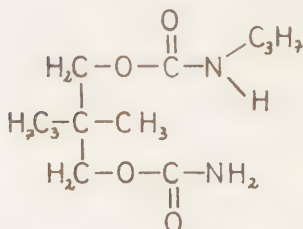
2. Carisoprodol

Carisoprodol ("Sanoma", "Soma", "Rela") unterscheidet sich von Meprobamat durch eine Isopropylgruppe am Stickstoffatom einer Carbamatgruppe. Diese relativ einfache Substitution führt jedoch zu einigen überraschenderweise unterschiedlichen Eigenschaften gegenüber Meprobamat, die sich nicht nur auf die zentrale Wirkung, sondern auch auf eine sonst ungewöhnliche analgetische Wirkung beziehen - 27.

Chemie und Metabolismus:

Carisoprodol ist ein bitterschmeckendes, geruchloses kristallines Pulver von weißer Farbe, das in Wasser begrenzt, in organischen Lösungsmitteln vollständig löslich ist. Beim Kochen mit konzentrierten Säuren und Laugen wird Carisoprodol zu Stickstoff, Isopropylamin, Carbondioxyd und 2-Methyl-2-propyl-1,3-propandiol hydrolysiert, während es im Magen-Darmtrakt nicht angegriffen wird - 27.

Nach oraler Applikation ist die maximale Blutkonzentration an Carisoprodol in 1 - 2 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit im Blut beträgt nach einer einzigen intravenösen Injektion an Hunden ungefähr 15 Minuten. Die hauptsächlich zirkulierende Substanz ist Carisoprodol, als Hauptstoffwechselprodukte erscheint im Blut und Urin jedoch neben Hydroxymeprobamat und Meprobamat das Hydroxycarisoprodol - 76.



Strukturformel von Carisoprodol

(N-Isopropyl-2-methyl-2-propyl-1,3-propandiol-dicarbamat)

Pharmakologische Prüfung von Carisoprodol

Muskelrelaxierende Wirkung:

Carisoprodol ruft, wie tierexperimentelle Untersuchungen von BERGER und Mitarbeitern (1959, 1960) nachweisen, ebenfalls eine reversible Lähmung der willkürlichen Muskulatur hervor, wurde aber in seiner muskelerschlaffenden Wirksamkeit von diesen Autoren beim Vergleich des Verlustes der Halte- und Stellreflexe an Mäusen und Ratten gegenüber Meprobamat und Mephenesin als stärker eingestuft. Die Dauer bis zum Wirkungseintritt war erheblich kürzer (ca. 5 Minuten) als beim Meprobamat (ca. 30 Minuten), während die Wirkungsdauer beider Substanzen als ungefähr gleich beurteilt wird - 27.

Der Rutscheffekt bei Mäusen am Schräggitter, der eine Abnahme der Haltekraft anzeigt, trat nach Untersuchungen von STILLE (1962) nach mittleren effektiven Dosen von $ED_{50}: 320 \text{ mg/kg, p.o.}$, ein, so daß Carisoprodol in diesem Test in seiner Wirksamkeit zwischen Meprobamat (283 mg/kg) und Mephenesin (760 mg/kg) liegt.

Die Dezerebrierungsstarre, die durch einen muskulären Hypertonus charakterisiert ist, konnte Carisoprodol schon durch 3 mg/kg, iv. , an Katzen lösen, während Mephenesin und Meprobamat erst in dagegen relativ hohen Dosen von 24 mg/kg, iv. , die Rigidität zu unterbrechen vermochten, so daß man eine 8mal stärkere Wirkung dieses Pharmakons ~~annahm~~^{annimmt} - 27, 28. CHIN und SMITH (1962) stellten bei einem quantitativen Vergleich von Carisoprodol mit 6 anderen Substanzen in ihrer Wirkung auf die phasischen und tonischen Komponenten der Streckreflexe an dezerebrierten Katzen eine 2 - 5mal größere Aktivität gegenüber Mephenesin bei der Unterdrückung der tonischen Streckreflexe fest. Diese

schon in geringen Dosen wirkungsvolle Lösung der Dezerebrierungsstarre im Vergleich zum noch lange resistenten Pinnareflex - 28, 281, führte zu der Annahme, daß Carisoprodol seine hemmende Wirkung in erster Linie auf die *Formatio reticularis* entfaltet - 62, 281.

Eine profunde myotonolytische Wirkung des Carisoprodols konnte von SCHÜLE (1964) an Hand elektromyographischer Untersuchungen der Kaumuskulatur dargestellt werden, deren Tonus wegen dysfunktioneller Arthropathien gesteigert war. Durch Carisoprodol wurde im Vergleich zu anderen geprüften zentralen Muskelrelaxantien (Meprobamat, Mephensesin, "Quiloflex", Carbamatderivate und Chlormezanon) die gesteigerten Muskelaktionspotentiale am wirksamsten unterdrückt und der erhöhte Muskeltonus der von Spinalnerven wie auch Hirnnerven innervierten Kaumuskulatur normalisiert. Auch LINERT und GRÜGLER (1961) bewerten die muskelrelaxierende Wirkung von Carisoprodol stärker als die von Meprobamat. Der Muskeltonus von Versuchspersonen wurde mit Hilfe der Messung von Mikrovibrationen der quergestreiften Muskulatur bestimmt, deren Amplituden direkt von der Größe der Muskelspannung abhängen sollen. Der durch psychische Anspannung erhöhte Muskeltonus und somit die ebenfalls erhöhten Mikrovibrationsamplituden fielen nach Applikation von Carisoprodol unter das Ausgangsniveau zurück und erreichten nach erneuter Anspannung lediglich die Ausgangslage. Die Autoren sind der Meinung, daß die muskelrelaxierende Wirkung im Zustand erhöhter emotioneller Anspannung stärker ist als bei relativer psychischer Entspannung.

Wirkung von Carisoprodol auf spinale Reflexfunktionen:

Die Wirkung von Carisoprodol auf spinale Reflexe wird unterschiedlich beurteilt. BERGER und Mitarbeiter (1960) teilen mit, daß es eine ähnliche Wirkung auf die spinalen Reflexe besitzt wie Mephenesin und Meprobramat, indem die multineuronalen Reflexe gehemmt werden können, während die Wirkung auf oligosynaptische oder monosynaptische Bahnen sehr gering ist. Demgegenüber kamen DEICASTILLO und NELSON (1960, 1963) nach eingehenden Untersuchungen an dezerebrierten oder mit Nembutal leicht narkotisierten Katzen zu dem Ergebnis, daß Carisoprodol keine faßbare Wirkung auf spinale Reflexe aufzuweisen vermag und selbst in hohen Dosen (70mg/kg, iv.) eine unterschiedliche Wirkung (z.T. Reduzierung, z.T. Steigerung des monosynaptischen Patellarsehnenreflexes) besitzt. Auch HOFFMEISTER (1964) konnte an wachen, intakten Kaninchen keine Wirkung von Carisoprodol auf den Flexorreflex oder Linguomandibularreflex objektivieren. DEICASTILLO und NELSON (1963) fanden lediglich eine Unterdrückung der durch Eserininjektion ausgelösten Steigerung spinaler monosynaptischer Reflexe, jedoch eine Unwirksamkeit gegenüber strychnininduzierter Hyperreflexe.

Im Gegensatz zu Mephenesin konnten die gleichen Autoren an dezerebrierten Katzen eine selektive Hemmung fakilitatorischer Einflüsse auf den Patellarsehnenreflex, die durch elektrische Reizung der Formatio reticularis ausgelöst wurden, schon durch eine intravenöse Zufuhr von 3 - 5 mg/kg Carisoprodol erreichen, während eine reticulospinale Inhibition des Kniereflexes auch durch hohe Dosen nicht zu

unterdrücken war. Der Grad der spinalen Hemmung wurde an den dezerebrierten Katzen sogar noch gesteigert. An nembutalisierten Katzen ist jedoch zur Hemmung der fakilitatorischen Antriebe auf den Patellarsehnenreflex eine 5 mal höhere Dosis an Carisoprodol notwendig, um den gleichen Effekt wie an dezerebrierten zu erzielen. Hieraus folgerten del CASTILLO und NELSON, daß bei einem geringen Erregungszustand, wie er während einer Narkose vorhanden ist, die pharmakologische Wirkung von Carisoprodol schwach ist.

Auch JURNA (1965) nimmt an, daß die Wirkung von Carisoprodol auf das spinale Reflexgeschehen in erster Linie auf eine Dämpfung bahnender Prozesse zurückzuführen ist. An intercollikulär dezerebrierten Katzen wurde die Aktivierung der Muskelspindelentladungen, ausgelöst durch elektrischen Reiz bahnender Zentren in der Formatio reticularis des Hirnstammes, signifikant durch eine niedrige intravenöse Dosis von 5mg/kg gehemmt, während an intakten Tieren die Impulsentladungen der Muskelspindeln während passiver Dehnungsreflexe erst durch 20mg/kg, iv., zu unterdrücken waren. An spinalisierten Katzen dämpfte Carisoprodol sowohl die Aktivierung der Spindelentladungen nach Reizung entsprechender Hautnerven durch 10mg/kg, iv., als auch die durch post-tetanische Potenzierung hervorgerufene Bahnung des monosynaptischen Massenreflexes (5mg/kg, iv.) sowie die Aktivierung einzelner Motoneurone durch Muskeldehnung (5mg/kg, iv.). Aus diesen Befunden geht nach JURNA (1965) hervor, daß eine Unterdrückung bahnender Einflüsse auf die Muskelspindeln durch Carisoprodol nicht nur einer Wirkung auf supraspinale retikuläre Strukturen zuzuschreiben ist, sondern auch an spinalisierten Tieren demonstriert werden kann, und daß

nicht, nur die bahnenden Einflüsse auf die Gamma-neuronen, sondern auch die supraspinalen und spinalen Einflüsse auf die Alpha-Motoneurone gehemmt werden.

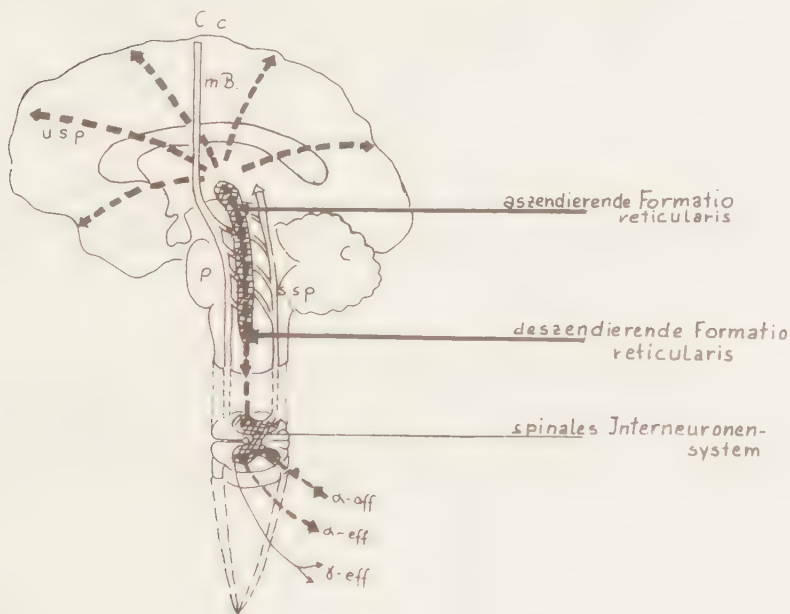


Abb. 38:
Hauptangriffspunkte von Carisoprodol am ZNS

Antikonvulsive Wirkungen von Carisoprodol:

Im Gegensatz zu Mephensesin zeigt Carisoprodol nur einen schwachen Antagonismus gegenüber Strychninvergiftung (s. Tabelle 7, S. 165). Zwar konnte die Zeit bis zum Todeseintritt bei Mäusen verlängert

und der Schweregrad der Muskelkrämpfe vermindert werden, doch ein Schutz vor dem Strychnintod bot Carisoprodol nicht - 27, 28. Ebenso wie Meprobamat, jedoch nur halb so wirksam, vermochte es Mäuse vor Pentylentetrazolkrämpfen - 56 zu schützen und unterdrückte die tonische Extensorphase von Elektroschockkrämpfen - 27.

Tabelle 7: Antagonistischer Effekt von Carisoprodol (Car.), Meprobamat (Mepr.), und Mephenesin (Meph.) gegenüber Strychnin, Pentylentetrazol und maximalem Elektroschock an Mäusen

Autoren	mittlere Schutzdosen (ED ₅₀ : mg/kg, p.o.s) gegen														
	Strychnin						Pentylentetrazol						max. Elektroschock		
	Krämpfe			Tod			Krämpfe			Tod			Krämpfe		
	Car.	Mepr.	Meph.	Car.	Mepr.	Meph.	Car.	Mepr.	Meph.	Car.	Mepr.	Meph.	Car.	Mepr.	Meph.
Berger et al. (1960)	980	470	485	980	210	230	145	62	-	86	31	-	-	-	-
Carroll et al. (1960)	920	-	390	-	-	-	70	-	390	-	-	-	175	-	165
Hofrichter et al. (1967)	530	229	255	1200	195	222	170	66	100	-	-	-	300	80	70

Transquilisierende, sedative, hypnotische Wirkung von Carisoprodol:

Nur geringfügige Angaben sind darüber der Literatur zu entnehmen. STILLE (1962) beobachtete, daß eine Hemmung der emotional bedingten Orientierungsmotilität Dosen erfordert, die oberhalb der mittleren Rutschdosis und nahe der mittleren Seitenlagendosis

liegen, was dafür sprechen soll, daß auf- und absteigende Funktionen der Formatio reticularis durch etwa gleich hohe Dosen depressorisch beeinflusst werden.

Eine Verminderung oder Unterdrückung des Kampfverhaltens von männlichen Mäusepaaren erfolgte nach STILLE (1962) in Dosen (ED_{50} : 80mg/kg, p.os), die denen des Meprobamats ähnlich waren, so daß auch eine Beeinflussung höherer "integrativer Leistungen" des zentralen Nervensystems durch Carisoprodol gegeben scheint.

Sedative und hypnotische Dosen für Carisoprodol lagen nach Untersuchungen von CARROLL und Mitarbeitern (1960) bei Ratten eng beieinander (ED_{50} : 350mg/kg, p.os). 50% der Tiere zeigten eine Abnahme der Motilität, nahmen Schlafposition ein oder schlossen die Augen. Im Gegensatz zu Mephenesin, bei dem sedative und hypnotische Effekte in den Letalitätsbereich fielen, traten beim Carisoprodol diese Wirkungen bereits nach einem Viertel der mittleren letalen Dosis auf (LD_{50} : 1350mg/kg, p.os).

EEG-Veränderungen durch Carisoprodol:

Carisoprodol rief im Corticogramm von Katzen unter Äthernarkose schon in geringen Dosen (5-10mg/kg, iv.) schlafähnliche Wellen hervor, die eine Zunahme der Amplituden und eine Abnahme der Frequenz zeigten - 27. Die gleichen Dosen bewirkten jedoch weder Schlaflosigkeit, noch eine Veränderung anderer Verhaltensweisen bei den Tieren, so daß Carisoprodol in dieser Hinsicht dem Atropin ähnelt, das ebenfalls langsame EEG-Wellen, aber keine Verhaltensänderungen erzeugt - 27. Diese Parallele besteht hingegen nur bei niedrigen Dosen, da Carisoprodol in höheren Dosen eine depressorische,

Atropin hingegen eine stimulierende Wirkung auf das zentrale Nervensystem ausübt. Carisoprodol vermochte die Arousalreaktionen nach peripherer Nervenreizung oder elektrischer Reizung der mesencephalen Formatio reticularis bereits durch eine **Injektion** von 5 - 10mg/kg an Katzen dämpfen - 27. Untersuchungen von LONGO (1960) an nicht narkotisierten, frei beweglichen Kaninchen bestätigen diesen Befund.

Klinische Prüfung von Carisoprodol

Die gute muskelrelaxierende Wirksamkeit von Carisoprodol wirkte sich in erster Linie bei der symptomatischen Behandlung hypertoner Zustände der Skelettmuskulatur unterschiedlichen Ursprungs günstig aus. Klinische Untersuchungen von SOLLBERG (1960) an einem Krankengut mit spastischen Syndromen verschiedenartigster Pathogenese ergaben zu 80% subjektiv ein Nachlassen der "Steifigkeit" sowie eine größere Sicherheit beim Gehen. Objektiv zeigte sich an Hand elektromyografischer Registrierung ein Nachlassen der spastischen Tonuserhöhung sowie eine Abschwächung der gesteigerten Reflexe.

In Übereinstimmung mit diesen Befunden stehen die Untersuchungsergebnisse von SPEARS und PHELPS (1959) und THOM (1960) an Kindern mit zerebralen Lähmungen vom spastischen, athetotischen und ataktischen Typ. Sie erzielten mit Carisoprodol einen Gewinn an Funktionsfähigkeit (Gebrauchsfähigkeit der Hände, Steh- und Gehvermögen und Verbesserung der Sprach-, Kau- und Schluckfunktion) sowie eine Verbesserung der Bewegungskoordination, so daß die physikalische Therapie (Gymnastik, Beschäftigungstherapie) wesentlich erleichtert wurde. Die einzelnen Lähmungstypen sprachen jedoch unterschiedlich auf die Medikation an, wobei die Lockerung der verkraмпften Muskeln am deutlichsten beim spastischen und spastisch-rigiden Typ, die überschießenden Bewegungen des athetotischen Typs teilweise nur gering vermindert und die muskuläre Verspannung beim ataktischen Typ nur sehr gering verbessert wurden - 298. FAARMAN und REIKGALS (1962) bestätigen diese Feststellungen an Patienten mit spinaler Spastik, zerebraler Spastik und ataktischen Störungen.

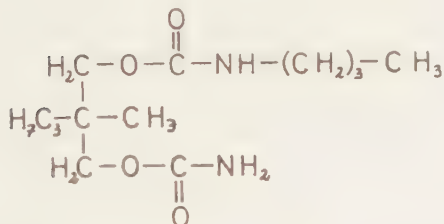
Den Behandlungserfolg beim Parkinson-Syndrom verschiedenster Genese beurteilen sie jedoch als unzureichend, da zwar die Hyperkinesen leicht nachschließen, hingegen der Rigor kaum beeinflusst werden konnte. Sie weisen weiter darauf hin, daß das Behandlungsergebnis um so günstiger ausfiel, je mehr eine extrapyramidale Bewegungsunruhe oder die spastische Komponente bei den jeweiligen Erkrankungen im Vordergrund stand.

Als Hauptindikation für Carisoprodol werden das Schulter-Arm-Syndrom, das Lumbalsyndrom und posttraumatische Muskelverspannungen herausgestellt - 70, 83, 87, 164, 175, die mit Schmerzen, Muskelverkrampfungen und Bewegungseinschränkung der Glieder als Symptome einhergehen. In 60 - 90% der geschilderten Fälle konnte eine bessere Beweglichkeit der vorher schmerzhaft eingeschränkten Wirbelsäulen- und Gelenkfunktionen sowie eine Beseitigung lokaler Muskelspasmen beschrieben werden, wodurch eine baldige Rückkehr zur normalen Körperhaltung gewährleistet wurde.

Schmerzen, die durch Muskelverspannungen bedingt waren, besserten sich nach Carisoprodol-Behandlung, hingegen Schmerzen anderer Ätiologie zeigten meist eine nur unbefriedigende Minderung - 70. Wie JESSERER (1962) berichtet, war der Einsatz von Carisoprodol bei den schmerzhaften Skelettmuskelkontrakturen während des tetanischen Anfalls erfolgreich, der durch starken Calciumverlust des Blutes (Epithelkörperchentumor, überhöhte Cortisonmedikation) bedingt war. Es gelang, in 7 von 8 Fällen die tetanischen Muskelkrämpfe zu verhindern.

3. Tybamat

Tybamat (2-Methyl-2-propyltrimethylen-butycarbat-carbat, "Solacen") ähnelt strukturell wie auch in vielen pharmakologischen Eigenschaften dem Meprobamat - 29, 310.



Strukturformel von Tybamat

(2-Methyl-2-propyltrimethylen-butycarbat-carbat)

Chemie und Metabolismus:

Tybamat ist eine bitter schmeckende, weiße kristalline Substanz mit geringer Wasserlöslichkeit, jedoch völliger Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln. Vom Magen- oder Darmsaft wird Tybamat nicht angegriffen.

Nach Resorption vom Magen-Darmtrakt erreicht diese Substanz bei Mensch und Tier nach ungefähr einer Stunde ihre Spitzenkonzentration im Blut, deren Halbwertszeit auf 4 Stunden geschätzt wird. Ungefähr 90% werden im Urin zumeist als Hydroxyl ausgeschieden, nach 24 Stunden ist im Körper kein Tybamat mehr feststellbar - 29.

Pharmakologische Prüfung

Die angeführten Befunde sind im wesentlichen den Arbeiten von BERGER und Mitarbeitern (1964) entnommen. Im Vergleich zum Meprobamat wirkt Tybamat bereits in geringeren Dosen muskelrelaxierend. So konnte die Dezerebrierungssperre an Katzen durch 10mg/kg, iv., Tybamat aufgehoben werden, während an Meprobamat 24mg/kg, iv., notwendig waren. Der polysynaptische Flexorreflex ließ sich durch eine Injektion von 20mg/kg Tybamat an chloralisierten Katzen bis zu 80% hemmen. Der monosynaptische Patellarsehnenreflex blieb unbeeinflusst. Die antikonvulsiven Eigenschaften sind bezüglich des maximalen Elektroschocks vergleichbar mit Meprobamat, in der Antipentylentetrazol- und Antistrychninwirkung hingegen ist Tybamat etwas schwächer, jedoch noch stärker als Carisoprodol.

Mit Meprobamat gemeinsam sind die Fähigkeit, wilde und aggressive Katzen durch 50 - 100mg/kg, ip., zu zähmen sowie die Fähigkeit, die durch Reizung des Fornix und anderer Teile des limbischen Systems ausgelösten hippocampalen Nachentladungen zu eliminieren oder zu verkürzen, und zwar in Dosen (20mg/kg, iv.), die die kortikale Spontanaktivität kaum oder nur leicht vermindern (Abnahme hoher Frequenzen, Zunahme der Amplitude langsamer Wellen). Im Vergleich zum Meprobamat und Carisoprodol werden die corticale und hippocampale Arousalreaktion, ausgelöst durch elektrische Reizung der mesencephalen Reticularis, durch Tybamat nur leicht gedämpft und die rekrutierenden Antworten im Cortex nach niederfrequenter Reizung des diffusen thalamischen Projektionssystems nicht beeinflusst.

Tybamat besitzt jedoch auch einige pharmakologische Wirkungen, die nicht vom Meprobumat geteilt werden. So unterbrach es wie Chlorpromazin schon in geringen Dosen (5-10mg/kg, iv.) am Kaninchen die durch LSD-25-Zufuhr ausgelöste Aktivierung des EEG und wandelte es in ein EEG des ruhenden Typs um, während Meprobumat sogar nach sehr hohen Dosen (60-80mg/kg, iv.) keine Wirkung zeigte. Tybamat vermochte ferner im Gegensatz zu Meprobumat den durch Serotonin erhöhten Blutdruck der Katze zu normalisieren. Weiterhin besitzt Tybamat eine starke Bindung an Plasmaprotein (77% beim Menschen) im Unterschied zu Meprobumat, das kaum Eiweißbindung aufweist.

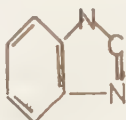
Tybamat wurde von Ratten, Hunden und Affen in chronischen Tests gut vertragen. Eine Gewöhnung entwickelt sich, wenn überhaupt, nur sehr langsam - 310. Klinische Indikationen gehen mit denen von Meprobumat konform. Nach einer Zusammenstellung von WANDREY und LEUTNER (1967) ergeben sich somit für Tybamat in erster Linie folgende therapeutische Möglichkeiten: nichtpsychotische Angst-, Spannungs- und Unruhezustände, psychosomatische Störungen, neurotische Reaktionen und depressive Verstimmungen, die durch Symptome der Angst und Erregung charakterisiert sind. Die Nebenwirkungen von Tybamat sind wie beim Meprobumat nicht schwerwiegend. Es lassen sich vorwiegend Schläfrigkeit, Schwindel, Benommenheit, Nausea, Ataxie oder Schwächegefühl als Begleiteffekte anführen. Seltener sind gastrointestinale Störungen oder urtikarielle Hautreaktionen zu beobachten. Die Möglichkeit einer verstärkten Wirkung mit Alkohol oder anderen zentral wirksamen Pharmaka, zum Beispiel Neuroleptika oder MAO-Hemmer, ist gegeben - 310.

IV. Benzazolderivate

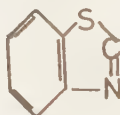
=====

Seitdem GOODMAN und Mitarbeiter (1943, 1944) über die muskelrelaxierende Aktivität des Benzimidazols berichtet hatten, wurde eine große Anzahl an Benzazolderivaten auf ihre muskelerschlaffenden Eigenschaften untersucht. DOMINO und Mitarbeiter (1952) studierten eingehend die Beziehungen zwischen Struktur und Aktivität einiger dieser Substanzen. Als Basissubstanzen werden aufgeführt:

Benzimidazol



Benzothiazol



Benzoxazol



Benzotriazol



Benzimidazol erzeugte an intakten Tieren die gleiche pharmakologische Wirksamkeit wie Mephenesin, zeigte jedoch einen initialen stimulierenden Effekt. Dieser erwies sich bei den Benzothiazolen noch stärker ausge-

prägt und die Paralyse der Skelettmuskulatur war begleitet von einer signifikanten Atemdepression. Das Benzoxazol bedingte sogar klonische Krämpfe und ebenfalls Atemdepression, das Benzotriazol wies ähnliche Eigenschaften auf wie das Benzodiazol, zeigte sich jedoch als geringgradig wirksamer - 265.

Leichte Veränderungen an der Grundstruktur oder Substitutionen führten zu markanten Änderungen der Aktivität dieser Substanzen - 75. Als am wirksamsten unter zahlreichen geprüften Derivaten werden die 2-Aminobenzothiazole sowie die 5-Chlorobenzoxazole (Zoxazolamin, Chlorzoxazon) eingestuft - 60, 265. Die 2-Aminobenzothiazole (6-Chloro- und 6-Methyl-2-Aminobenzothiazol) wurden keiner intensiven klinischen Prüfung unterworfen, obwohl ihre pharmakologischen Eigenschaften genau abgesteckt werden konnten - 265.

Nach Untersuchungen von ABDULIAN und Mitarbeitern (1960) sind sie im Vergleich zum Mephenesin mehr als doppelt so wirksam bei der Unterdrückung bahnen-der Einflüsse auf den Patellarsehnenreflex, ausgelöst durch Stimulierung des kontralateralen Ischiasnerven, sowie bei der Blockierung bahnender und hemmender Einflüsse auf den Patellarsehnenreflex, hervorgerufen durch elektrische Reizung der bulbären Reticularis-formation. Zur Lösung der Dezerebrierungsstarre der Katze nach anämischer Dezerebrierung waren nur halb so hohe Dosen notwendig wie zur Hemmung spinaler Reflexe - 94. In höheren Dosen erzeugen die 2-Aminobenzothiazole im EEG erhöhte Amplituden ohne Änderung der Frequenz - 94. Sie unterdrücken wie Mephenesin die rekrutierenden Antworten in Dosen, die nur einen geringen Effekt auf die Arousalreaktion nach Reticu-

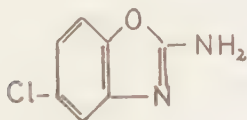
larisreizung ausüben - 167. In Tierversuchen an Mäusen zeigte sich eine Schutzwirkung gegenüber maximalen Elektroschockkrämpfen und Strychninkrämpfen - 72.

Benzoxazolderivate

1. Zoxazolamin

Chemie und Metabolismus:

Zoxazolamin ("Flexin") hat die chemische Bezeichnung 2-Amino-5-chlorobenzoxazol und besitzt folgende Strukturformel:



Strukturformel von Zoxazolamin
(2-Amino-5-chlorobenzoxazol)

Eingehende Stoffwechseluntersuchungen am Menschen sind von CONNEY und BURNS (1960) durchgeführt worden. Zoxazolamin wird bei oraler Verabreichung schnell vom Gastrointestinaltrakt resorbiert, erreicht nach 1 bis 3 Stunden eine maximale Konzentration im Blut und ist nach 7 Stunden nicht mehr im Blutplasma nachweisbar. Da weniger als 1% der Substanz unverändert im Urin erscheint, wird eine fast völlige metabolische Umwandlung angenommen. So stellt man hypothetisch dar, daß Zoxazolamin durch ein Enzym (reduziertes TPN) in den Mikrosomen der Leberzellen zum großen Teil durch Hydroxylierung am Benzolring zu 6-Hydroxy-zoxazolamin, zum geringen Anteil (1-2%) durch Hydroxylierung des Oxazolringes in Chlorzoxazon umgewandelt (s. Abbildung 39, S. 177) wird.

Beide Stoffwechselprodukte werden an Glucuronsäuren gekoppelt im Urin ausgeschieden - 60, 63, 64.

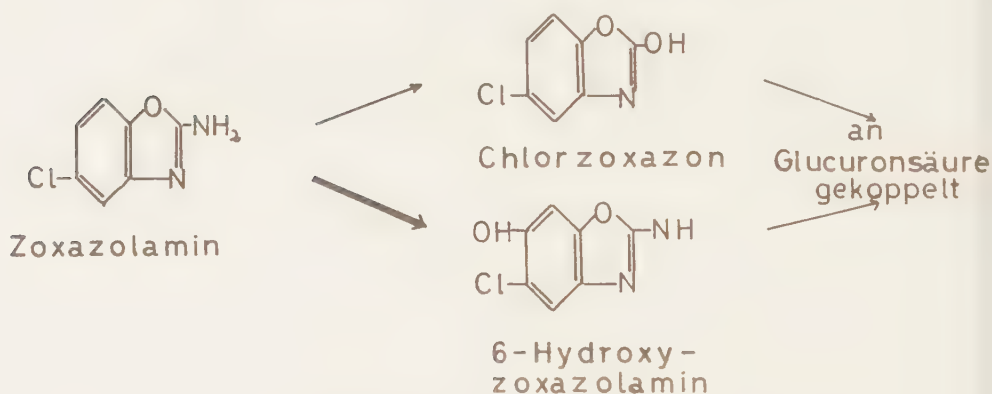


Abb. 39:

Möglichkeiten der metabolischen Umwandlung von Zoxazolamin (nach CAIM und ROSZKOWSKI, 1964)

Die Verteilung von Zoxazolamin im Organismus konnte an Hunden untersucht werden. Eine Stunde nach intravenöser Zufuhr wurden die höchsten Konzentrationen im Fett- und Hirngewebe gefunden, etwas geringere Mengen ließen sich in der Leber und in den Nieren nachweisen, der geringste Anteil wurde im Muskelgewebe entdeckt - 64.

Pharmakologische Prüfung von Zoxazolamin

Die muskelrelaxierende Wirkung:

Zoxazolamin erzeugte im Tierversuch an Mäusen, Ratten, Hamstern, Katzen, Kaninchen und Hunden eine pro-

funde schlaffe Lähmung der Skelettmuskulatur sowie einen schnellen Verlust der Halte- und Stellreflexe, wobei die muskelrelaxierende Wirksamkeit als 1,2 bis 6,5 mal so groß wie die von Mephesisin mit einer 4,5 bis 18 mal längeren Wirkungsdauer angegeben wurde - 208, 246. Bei allen Tierarten erwies sich Zoxazolamin am wirksamsten nach intraperitonealer Zufuhr, doch auch die orale Gabe konnte noch als sehr wirksam gelten. Da der Sicherheitsabstand zur letalen Dosis verhältnismäßig groß ist (s. Tabelle 8), wird die Toxizität dieses Pharmakons als gering bewertet - 246.

Tabelle 8: Vergleichende Aufstellung zwischen muskelrelaxierenden Dosen (Verlust der Stellreflexe) und letalen Dosen von Zoxazolamin nach oraler und intraperitonealer Zufuhr (nach Daten von ROSZKOWSKI, 1960)

		Verlust der Stellreflexe in: ED ₅₀ [mg/kg]	Letalität in: LD ₅₀ [mg/kg]
Mäuse	ip.	81	376
	p.os.	415	825
Ratten	ip.	43	102
	p.os.	137	376
Hamster	ip.	52	268
	p.os.	380	670

Eine Lösung der Dezerebrierungsstarre konnte an Katzen durch eine intravenöse Dosis von 30mg/kg Zoxazolamin erzielt werden - 52.

Wirkung von Zoxazolamin auf die spinalen Reflexfunktionen:

Nach Untersuchungen von KAMIJO und KOELLE (1955), FUNDERBURK und WOODCOCK (1955), GEIGER und Mitarbeiter (1958) sowie ROSZKOWSKI (1960) bewirkt Zoxazolamin qualitativ ähnlich wie Mephenesin eine selektive Hemmung polysynaptischer Bahnen innerhalb des Rückenmarks. Quantitativ bewerteten KAMIJO und KOELLE (1955) Zoxazolamin als 10 mal stärker wirksam als Mephenesin in der Unterdrückung des Flexorreflexes an der Katze, da zur Erzielung einer 50%igen Hemmung durchschnittlich 2mg/kg, iv., an Zoxazolamin, hingegen 20mg/kg, iv., an Mephenesin notwendig waren.

In etwas höheren Dosen (4-16 mg/kg, iv.) unterdrückte Zoxazolamin den bahnenden Einfluß auf den Patellarsehnenreflex, ausgelöst durch Reizung des kontralateralen Ischiasnerven, während die monosynaptisch verlaufende Hemmung des Kniereflexes nach ipsilateraler Ischiadicusreizung unbeeinflusst blieb.

Vermittels einer Ableitetechnik der Aktionspotentiale von feinen Nervenfilamenten der Vorderhornwurzel untersuchten GEIGER und Mitarbeiter (1958) die Wirkung von Zoxazolamin auf die interneuronale Reflexaktivität an spinalisierten Katzen. Man wies nach, daß Zoxazolamin die Nachpotentiale, die eine Reflexentladung über multisynaptische Bahnen anzeigen, durch niedrigere Dosen zu unterdrücken vermag (15 - 30mg/kg, iv.) als mono- oder oligosynaptische Bahnen, deren Spike-Amplitude erst durch 30 - 40mg/kg, iv., bis zu 75% vermindert werden konnte. In der Annahme, daß die registrierten Nachpotentiale der Motoneurone auf ein "Zurückwerfen" der Reflexentladungen über interneuronale Erregungskreise zurückzuführen sind, sehen

die genannten Autoren einen Angriffspunkt von Zoxazolamin vornehmlich auf interneuronale Synapsen oder an der Interneuronenzelle selbst als wahrscheinlich an.

CHIN und SMITH (1962) untersuchten neben anderen ZNS-wirksamen Substanzen auch die Wirkung von Zoxazolamin auf den Streckreflex nach phasischer und tonischer Dehnung des Streckermuskels an intercolliculär dezerbrierten Katzen. Im quantitativen Vergleich mit Mephenesin erwies sich Zoxazolamin hier als nur gleich oder sogar geringer wirksam, da die tonische Komponente des Streckreflexes relativ zur phasischen nicht sehr viel deutlicher unterdrückt werden konnte, was hingegen beim Mephenesin der Fall war.

Wirkung von Zoxazolamin auf supraspinale Interneuronensysteme:

Ziemlich hohe Dosen (60mg/kg, iv.) an Zoxazolamin waren notwendig, um nach Stimulierung des Ischiassnerven eine Verminderung der Arousalreaktion im EEG an Katzen darzustellen - 52. SMITH (1965) nimmt an, daß die Auswirkungen dieser Substanz auf das EEG nicht sehr markant sind, obwohl dieser Aspekt bisher nicht eingehend untersucht wurde. Selbst eine primär depressive Wirkung auf die Formatio reticularis soll nach den Ausführungen von KILLAM (1962) unwahrscheinlich sein, obwohl FUNDERBURK und WOODCOCK (1955) berichtet hatten, daß die corticale Antwort auf eine reticuläre Stimulierung reduziert wurde.

Antikonvulsive Eigenschaften von Zoxazolamin:

Für Zoxazolamin ließ sich gegenüber Strychnin und Pentylenetetrazol ein ungefähr gleich wirksamer Antagonismus nachweisen. - 52, 246, 248. Nach ROSZKOWSKI (1960) zeigt Zoxazolamin ähnlich wie Meprobamat

einen verhältnismäßig höheren Grad an Schutzwirkung gegenüber der letalen Wirkung von Strychnin (ED_{50} : 83mg/kg, ip.) als gegenüber dessen krampferzeugenden Eigenschaften (ED_{50} : 227mg/kg, ip.). In Hinblick auf die Schutzwirkung gegenüber Pentylentetrazol sind nach Angaben von BASTIAN und Mitarbeitern (1959) zur Anhebung der Krampfschwelle und Blockkierung der tonischen Extensorphase ungefähr gleich hohe Dosen notwendig, wie zur Unterdrückung der Letalwirkung. Auch die maximalen Elektroschockkrämpfe soll Zoxazolamin wirkungsvoll blockieren können - 248, jedoch BURKE und Mitarbeitern (1961) war es nicht möglich, in dieser Hinsicht eine Schutzwirkung zu demonstrieren.

Allgemeine pharmakologische Wirkungen von Zoxazolamin: Neben seinen muskelrelaxierenden Eigenschaften zeichnet sich Zoxazolamin insbesondere durch eine harnsäureausscheidende Wirkung ("uricosuric effect") aus, indem es die renale Clearance der Ureate bei Patienten, die an Gicht leiden, schon durch relativ niedrige Dosen (15mg p. os) anzuheben vermag - 64. Dieser Effekt soll auf das Zoxazolamin selbst zurückzuführen sein und nicht auf seine Metaboliten. Auch klinisch fand dieses Pharmakon Anwendung in der Gichttherapie, obwohl über Nierenschädigungen auf Grund der Ausscheidung von Harnsäurekristallen berichtet worden war - 265.

Klinische Prüfung von Zoxazolamin

Die aus den tierexperimentellen Befunden evidenten muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Eigenschaften von Zoxazolamin gaben Hoffnung auf eine wirksame Besserung neuromuskulärer Störungen. Doch sie wurden

nur zum Teil erfüllt.

AMOLS (1956) prüfte die muskelrelaxierenden Qualitäten von Zoxazolamin an Patienten mit vorwiegend spinalspastischen Paresen, indem er den Grad der Relaxation der spastischen Muskulatur an Hand der Abnahme des Widerstandes gegenüber passiven Bewegungen der Extremitäten elektromyographisch objektivierte. Nach therapeutischen Dosen von 2 bis 6g/Tag zeigte sich in 80% der Fälle nur eine leichte Reduktion der spastisch gesteigerten Muskelaktivitäten. Erst nach Kombination mit Chlorpromazin, das einen potenzierenden Effekt auf Zoxazolamin ausüben soll, konnte der spastische Zustand definitiv vermindert werden. Insgesamt kommt er zu dem Urteil, daß in Bezug auf eine Erleichterung spastischer Zustände Zoxazolamin allein nur ein mildes Muskelrelaxans darstellt.

Patienten, die unter Athetose, Torticollis oder Erkrankungen der Basalganglien litten, zeigten nach Zoxazolaminzufuhr keine Änderung ihres Zustandes, während Muskelkrämpfe bei Grand mal - Anfällen teilweise sogar verstärkt wurden oder zum Status epilepticus führten - 5. Die Minderung der Spastizität wurde nicht, wie man es von einem erfolgreichen Muskelrelaxans erwartet, von einer Besserung der willkürlichen Kontrolle der befallenen Extremitätenmuskeln begleitet. Die gleichzeitig mit der oben angegebenen Dosierung auftretende starke Abnahme der Muskelkraft machten die Ausführungen von Gehbewegungen unmöglich. Da die Wirksamkeit von Zoxazolamin von Patient zu Patient sowie beim gleichen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedlich war, sah AMOLS (1956) eine Indikation dieser Substanz bei

spastischen Zuständen lediglich zur pflegerischen Unterstützung, Erleichterung des Patienten und als Hilfsmittel für die physikalische Therapie.

RODRIGUEZ-GOMEZ und Mitarbeiter (1956) berichten über günstigere Ergebnisse in Fällen von spinaler Spastik, die auf Schädigungen des Pyramidaltraktes zurückzuführen waren. 85% der Patienten zeigten eine objektive Besserung der Spastizität. Doch bei spastischen Zuständen zerebralen Ursprungs sowie beim Rigor der Paralysis agitans waren die Ergebnisse weniger deutlich und ermutigend. Auch ABRAHAMSEN und BAIRD (1956), die die Wirksamkeit von Zoxazolamin an 28 Kindern mit zerebralen Lähmungen prüften, die sich in psychomotorischen Störungen sowie Muskel-spastizität äußerten, konnten nur teilweise über Erfolge berichten. So wurde bei 15 Patienten eine Reduzierung des erhöhten Muskeltonus festgestellt, die zur Erleichterung von Arm-, Kriech- und Gehbewegungen führten, während eine Verbesserung der motorischen Leistungen bei den restlichen 13 Patienten nicht klar zum Ausdruck kam.

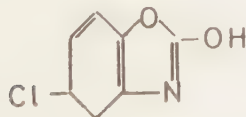
Seine Hauptindikation scheint Zoxazolamin jedoch bei rheumatisch bedingten Muskelverspannungen zu besitzen. An einem Krankengut mit akuten oder chronischen rheumatischen Beschwerden (rheumatoide Spondylitis, Fibrositis, Schulter-Arm-Syndrom, rheumatoide Arthritis, akute Torticollis) erzielten SMITH und Mitarbeiter (1956) in 85% der Fälle eine ausgezeichnete bis gute Wirkung, wobei die Patienten, bei denen akute Muskelverkrampfungen im Vordergrund standen, am besten auf die Zoxazolamintherapie ansprachen. Nach Lösung der oft als bretthart beschriebenen Muskelverspannungen, waren die Patienten zumeist

auch von ihren starken Schmerzen befreit. Bei Patienten, deren Muskelspasmen hingegen sekundär auf psychische Ursachen zurückzuführen waren, erwies sich Zoxazolamin als weit weniger wirksam.

Einheitlich wurde von den angeführten Autoren die geringe Nebenwirkung von Zoxazolamin herausgestellt. Als unangenehme Begleiteffekte wurden von einigen Patienten Schläfrigkeit, leichte Kopfschmerzen, Erbrechen, Nausea oder Schwindelgefühl angegeben, die aber durch eine Reduzierung der Dosis weiter vermindert oder aufgehoben werden konnten. Nach Untersuchungen von AMOLS (1956) wurden weder cardiovasculäre noch respiratorische Störungen durch Zoxazolamin registriert, und auch Blutbild, Urin, Leber- und Nierenfunktion zeigten keine schädigenden Einwirkungen, dennoch sollen spätere Befunde über die Entwicklung einer schweren Hepatitis bei einigen Patienten Anlaß zum Entzug dieser Substanz vom Markt gegeben haben - 265.

2. Chlorzoxazon

Chlorzoxazon ("Paraflex", chemische Bezeichnung: 5-Chlorbenzoxazolinon), das zum geringen Teil auch als Stoffwechselprodukt des Zoxazolamin durch Hydroxylierung des Oxazolringes entsteht (s. Strukturformel), zeigt ähnliche muskelrelaxierende und anti-konvulsive Eigenschaften wie Zoxazolamin - 60.



Strukturformel von Chlorzoxazon
(5-Chlorbenzoxazolinon)

Eingehende Stoffwechseluntersuchungen über Chlorzoxazon am Menschen sind von CONLEY und BURNS (1960) durchgeführt worden. Chlorzoxazon wird nach ihren Angaben schnell vom Magendarmtrakt aufgenommen und erreicht nach 4 Stunden eine maximale Blutplasmakonzentration. Das Pharmakon verteilt sich in den verschiedenen Geweben recht unterschiedlich: So war die Konzentration im Leber-, Muskel- und Nierengewebe bei Hunden höchstens halb so groß wie im Blutplasma, während sie im Depotfett ungefähr das Doppelte betrug. In der Leber soll Chlorzoxazon durch Hydroxylierung am Benzolring zu 6-Hydroxychlorzoxazon umgebaut werden, eine Substanz, die keine oder nur geringe muskelrelaxierende Aktivitäten besitzt. Sie wird vornehmlich an Glucuronsäuren gekoppelt, im Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung ist bei einer oralen Dosis von 0,6g nach ungefähr 6 Stunden beendet.

Pharmakologische Prüfung von Chlorzoxazon

Muskelrelaxierende Wirkung von Chlorzoxazon:
Chlorzoxazon erzeugt an Mäusen eine Abnahme der motorischen Aktivität, eine reversible schlaffe Lähmung und hemmt den Pinnareflex in niedrigeren Dosen als den Cornealreflex - 246, 281, 320.

Die Dezerebrierungsstarre an Katzen vermochte Chlorzoxazon im Vergleich zu Carisoprodol (8mg/kg, iv) erst durch 30mg/kg, iv., zu lösen - 281, so daß STILLE (1962) einen mehr spinal gelegenen Angriffspunkt dieser Substanz annimmt.

Der Flexorreflex ließ sich an spinalisierten oder an leicht mit Chloralose-Urethan narkotisierten Katzen durch gleich große oder nur geringfügig

höhere Dosen, wie sie für Zoxazolamin anzuwenden waren, hemmen - 218, 246. Somit erwies sich auch Chlorzoxazon in seiner quantitativen Wirkung auf polysynaptische Bahnen stärker als Mephenesin.

Die Haltekraft von Mäusen am Schräggitter ließ sich nach Untersuchungen von STILLE (1962) ebenfalls deutlich vermindern, so daß es zum Rutscheffekt kommt. Die hierzu notwendigen Dosen (560mg/kg, p. os) lagen niedriger als beim Mephenesin (ED_{50} : 760mg/kg, p. os) und höher als beim Meprobumat (ED_{50} : 283mg/kg, p. os) und Carisoprodol (ED_{50} : 320mg/kg, p. os). Eine Hemmung des Kampfverhaltens von Mäusen gelang erst nach relativ hohen Dosen - 281. So mußte an Chlorzoxazon ungefähr die Hälfte der "mittleren Seitenlagendosis", die bei 50% der Mäuse zum Verlust der Halte- und Stellreflexe führte, angewendet werden, um die Kampfaktivität zu mindern, während dazu vergleichsweise an Carisoprodol nur ein Fünftel der "Seitenlagendosis" notwendig waren. STILLE (1962) hält es nicht für ausgeschlossen, daß die Unterdrückung des Kampfverhaltens im Falle des Chlorzoxazons wie auch beim Mephenesin auf eine Verringerung der motorischen Aktivität sowie des Koordinationsvermögens zurückzuführen ist, wohingegen beim Carisoprodol oder auch beim Meprobumat eine Beeinflussung höherer Zentren den Verlust der Kampfneigung bedingt. Somit ließe sich für Chlorzoxazon nach diesen Befunden der Angriffspunkt am Zentralnervensystem ebenfalls wieder auf reticulospinaler Ebene lokalisieren. Da der bearbeiteten Literatur keine Befunde über EEG-Untersuchungen zu entnehmen sind, wäre diese Annahme zu unterstützen.

Antikonvulsive Wirkungen von Chlorzoxazon:

Ausgeprägte antikonvulsive Eigenschaften zeigte Chlorzoxazon gegenüber maximalen Elektroschockkrämpfen - 319 sowie gegenüber dem Strychninkrampf und Strychnintod - 246, 281. ROSZKOWSKI (1960) konnte nach intraperitonealer Applikation verschiedener zentral wirksamer Muskelrelaxantien an Mäusen für Chlorzoxazon die größte Schutzwirkung gegenüber Strychnin notieren, so daß sich entsprechend der Wirksamkeit folgende Reihenfolge ergab: Chlorzoxazon - Zoxazolamin - Mephenesin - Meprobamat - Methocarbamol. Gleichzeitig aber sprach er dem Chlorzoxazon auf Grund der Testergebnisse als einziger Substanz eine Anti-Pentylentetrazolwirkung ab, was er auf den in erster Linie spinalen Angriffspunkt dieses Muskelrelaxans zurückführt.

BASTIAN (1961) konnte dieses Ergebnis jedoch dahingehend einschränken, daß nach seinen Beobachtungen nach oraler Gabe von 200mg/kg Chlorzoxazon an der Maus zwar die Krampfschwelle für Pentylentetrazol nicht beeinflußt wurde, dennoch der gesteigerte Extensorentonus völlig blockiert und die Zeit bis zum Todeseintritt verlängert werden konnte.

HOFRICHTER und Mitarbeiter (1967), die die guten antikonvulsive Wirkung von Chlorzoxazon gegenüber maximalen Elektroschockkrämpfen ebenfalls bestätigen, konnten keine herausragende Anti-Strychninwirkung beschreiben, hingegen zeigt sich in ihren Versuchsergebnissen eine deutliche Hemmwirkung gegenüber Pentylentetrazolkrämpfen. Ihren darin unterschiedlichen Befund zu den oben genannten Autoren führten sie auf die Verschiedenheit der Applikationsart und der anderen Zeitdifferenz zwischen Krampfmittel- und Pharmakongabe zurück.

Klinische Prüfung von Chlorzoxazon

Chlorzoxazon vermochte Zoxazolamin als zentrales Muskelrelaxans größtenteils zu ersetzen, da es bei gleichwertiger Muskelrelaxation weniger Nebenwirkungen erzeugt als Zoxazolamin. Zudem stellte sich heraus, daß Chlorzoxazon als zentrales Muskelrelaxans bei den gleichen Krankheitsarten brauchbar war, bei denen auch Zoxazolamin günstige Ergebnisse geliefert hatte - 60.

In der deutschsprachigen Literatur wird insbesondere über erfolgreiche Behandlungen der Muskelverspannungen bei allen rheumatischen Affektionen - 42, 275 ,mit "Paraflex" berichtet. Standen nichtentzündliche akute (z.B. Lumboischalgie) oder chronische (Lumbago, Spöndylosen, Arthrosen) Erkrankungen primär organischer Natur im Vordergrund, so waren die Ergebnisse zumeist "gut" bis "sehr gut". "Paraflex" vermochte den Circulus Spannung -Schmerz-vermehrte Spannung (s. Teil A, V) zu unterbrechen und somit den schmerzhaften muskulären Hartspann zu lösen, so daß eine Zunahme des Bewegungsumfanges registriert werden konnte und der Verlauf der Krankheit erheblich begünstigt wurde. Normotone, nicht erkrankte Muskelgruppen wurden im Gegensatz zum Zoxazolamin - 5 durch "Paraflex" nicht beeinflußt - 42.

Der blockierenden Wirkung von Chlorzoxazon auf polysynaptische Bahnen des Rückenmarks, die somit auch durch Unterbrechung der gesteigerten Gammainnervation eine Verminderung des erhöhten Muskeltonus bewirkt, sowie der kaum vorhandenen sedativen und anderen Nebenwirkungen, ist nach Ansicht von BROCHOCKI (1962) der günstige therapeutische Effekt bei rheumatischen Zuständen zuzuschreiben.

Den tieresperimentellen Untersuchungen ist zusammenfassend zu entnehmen, daß die Benzoxazolderivate Zoxazolamin und Chlorzoxazon ihre muskelrelaxierende Wirkung vorwiegend durch Hemmung polysynaptischer Bahnen des Rückenmarks ausüben. Die monosynaptischen Reflexe werden nicht alteriert (s. Abbildung 40).

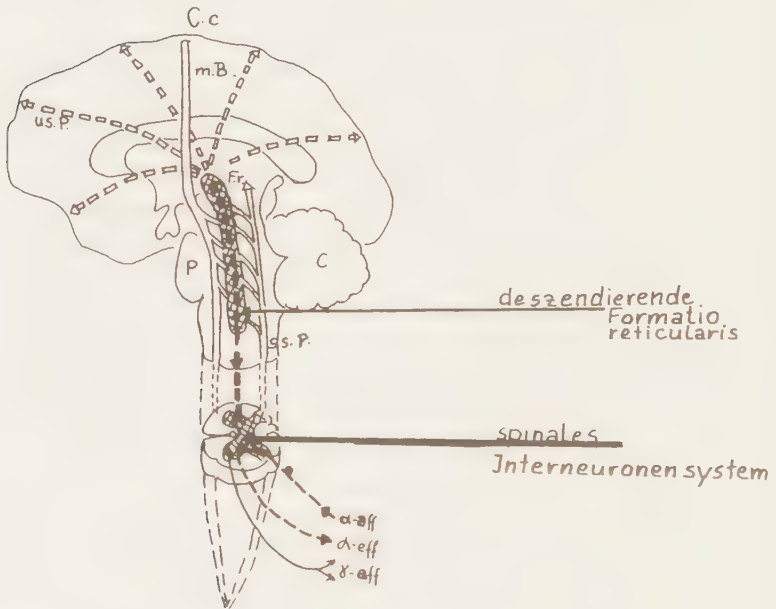


Abb. 40:
Hauptangriffspunkte von Zoxazolamin und
Chlorzoxazon am ZNS

Zoxazolamin zeigt einen nahezu ähnlichen Grad an Schutzwirkung gegenüber Strychnin, Pentylentetrazol und maximalem Elektroschock, während Chlorzoxazon

zwar einen ausgeprägten Antagonismus ^{sowohl} gegenüber Strychnin als auch maximalem Elektroschock aufweist, jedoch nur eine geringe Anti-Pentylentetrazolaktivität besitzt.

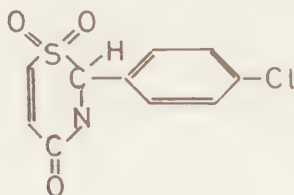
Auf Kreislauf, Respiration und höhere zerebrale Funktionen werden von beiden Substanzen keinerlei depressorische Effekte ausgeübt. Die Organverträglichkeit kann im Falle des Chlorzoxazons praktisch als atoxisch bezeichnet werden, unangenehme Begleiteffekte werden kaum angegeben. Ein möglicherweise auftretender Parenchymschaden der Leber sowie häufigere Nebenwirkungen in Form von Schläfrigkeit, Erbrechen, Schwindel oder Kopfschmerz haben den Gebrauch von Zoxazolamin jedoch stark reduziert. Ein Hauptindikationsgebiet von Zoxazolamin und Chlorzoxazon stellen organisch bedingte Muskelverspannungen des rheumatischen Formenkreises dar. Teilweise Erfolge konnten auch in der Therapie spinalspastischer Zustände mit beiden Pharmaka erzielt werden, wohingegen motorische Störungen bei Schädigung der Basalganglien oder epileptische Krämpfe nicht erfolgreich behandelt werden konnten.

V Muskelrelaxantien verschiedener Stoffgruppen

1. Chlormezanon

GESLER und SURREY (zit. bei GESLER und COULSTON, 1959) beobachteten an Mäusen bei der Erprobung einer Reihe substituierter Metathiazanone depressorische Eigenschaften auf das zentrale Nervensystem, die sich in einer muskelerschlaffenden und antikonvulsiven Wirkung äußerten.

Als am wirksamsten in diesem Sinne kristallisierte sich aus dieser Substanzgruppe das Chlormezanon (Chlormethazanon, Chlormethazon, "Trancopal") heraus, das die chemische Bezeichnung 2-(4-Chlorophenyl)-3-methyl-4-metathiazanon-1-dioxyd hat und folgende Strukturformel besitzt:



Strukturformel von Chlormezanon
(2-(4-Chlorophenyl)-3methyl-4-metha-
thiazanaon-1-dioxyd)

Pharmakologische Prüfung

Die muskelrelaxierende Wirkung von Chlormezanon:
Chlormezanon erzeugt an Tieren (Mäusen, Ratten, Katzen, Hunden, Affen) nach oraler oder parenteralen

Dosen eine Abnahme der spontanen motorischen Aktivität, eine deutliche Ataxie sowie eine reversible schlaffe Muskellähmung - 104. Der Rutscheffekt am Schräggitter trat bei Mäusen ungefähr nach einer mittleren effektiven Dosis von 300mg/kg, p. os, ein, so daß Chlormezanon in diesem Fall quantitativ dem Meprobamat ähnelt - 143, 281.

Der muskuläre Hypertonus an Katzen, bedingt durch intercolliculäre Dezerebrierung, ließ sich im Vergleich zum Carisoprodol (8mg/kg, iv.) erst durch eine nahezu dreifach höhere Dosis (20mg/kg, iv.) lösen - 281. Der Flexorreflex und der gekreuzte Extensorreflex konnte an dezerebrierten Katzen durch eine intravenöse Zufuhr von 5 - 10mg/kg Chlormezanon um 25 bis 90% für 1 bis 3 Stunden gehemmt werden, ohne den Patellarsehnenreflex zu beeinflussen. Wie Tabelle 9 zeigt, war Chlormezanon in dieser Hinsicht deutlich stärker wirksam als Meprobamat und geringfügig wirksamer als Mephensesin - 56, 104, 281.

Tabelle 9: Vergleich der zur Hemmung des Flexorreflexes notwendigen Dosen an Chlormezanon, Meprobamat und Mephensesin

Autoren	Tier	Mephensesin	Meprobamat	Chlormezanon
Gester u. Coulston (1959)	Katzen	—	20-40 mg/kg, iv.	5-10 mg/kg, iv.
Stille (1962)		—	40 mg/kg, iv.	10, 4 mg/kg, iv.
Carroll u. Luten (1960)	Ratten	55 mg/kg, ip.	—	35 mg/kg, ip.

Die intraperitoneale Injektion von 50mg/kg Chlormezanon an Katzen unter Ätheranaesthesie verminderte den bahnenden oder hemmenden Einfluß auf den Patellarsehnenreflex, ausgelöst durch elektrische Reizung der Formatio reticularis oder des ipsilateralen Ischiasnerven - 56. Zur Blockierung des Pinnareflexes waren etwas niedrigere Dosen - 56 oder gleich hohe Dosen notwendig - 281, wie zur Unterdrückung des Cornealreflexes, die jedoch schon in den Letalitätsbereich (LD_{50} : 600mg/kg, p. os) fielen. Da nach STILLE (1962) die Halte- und Stellreflexe schon in weit niedrigeren Dosen ausfallen als der Pinnareflex, scheint nach seinen Ergebnissen ein mehr supraspinal gelegener Angriffspunkt von Chlormezanon am Zentralnervensystem als wahrscheinlich.

Die vorliegenden EEG-Befunde können jedoch in dieser Richtung nicht überzeugen. So hatten niedrige intraperitoneale Dosen (25 - 50mg/kg) an nicht narkotisierten Kaninchen auf die spontane elektrische Aktivität des zerebralen Cortex keine klare Wirkung - 104. Höhere Dosen (100mg/kg, ip.), die eine profunde Muskelrelaxation hervorriefen, führten an nichtnarkotisierten Kaninchen und Katzen nur zu leichten Veränderungen im EEG, die sich als langsamere Wellen mit höheren Amplituden manifestierten - 59, 104, 204.

Eine Arousalreaktion konnte durch Berührungsreize bei diesen Dosen noch ausgelöst werden, erst hohe Dosen (200mg/kg, ip.) an Chlormezanon vermochten die Arousalantworten im EEG zu verändern oder zu hemmen - 104, 204.

Schon Versuche an intakten Versuchstieren (Affen) hatten gezeigt, daß in Dosen (200 - 400mg/kg, p. os), bei denen die meisten spinalen Reflexe träge und die

Extremitäten allgemein erschlafft waren, weder Bewußtseinsverlust noch sedative und zähmende Effekte auftraten - 104. Lediglich STILLE (1962) berichtet über eine Abnahme der Orientierungsmotilität ($ED_{50}: 340 \text{ mg/kg, P.os}$) und der Kampfreaktionen ($ED_{50}: 124 \text{ mg/kg, p. os}$). CARROLL und LUTEN (1961) beobachteten sedative und hypnotische Effekte an Ratten ebenfalls erst in hohen Dosen, die schon in der Nähe der Letalitätsgrenze lagen.

Antikonvulsive Wirkungen von Chlormezanon:

Eine Prämedikation von Versuchstieren mit Chlormezanon vermochte die Tiere vor dem Ausbruch der Krämpfe, die durch Strychnin, Pentylen-tetrazol oder maximalen Elektroschock ausgelöst wurden, wirksam zu schützen - 18, 56, 281. Während die Antipentylen-tetrazolwirkung deutlich hervortrat, konnten die Strychnin- und Elektroschockkrämpfe nur im geringeren Ausmaß beseitigt werden. Für das Einsetzen der antikonvulsiven Wirkung von Chlormezanon war der Dosisbereich anzuwenden, der auch zu einer vollständigen Muskeler schlaffung notwendig war - 56.

Allgemeinpharmakologische Eigenschaften von Chlormezanon:

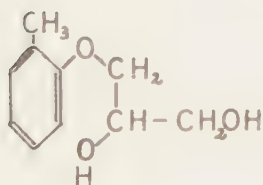
Chlormezanon besitzt nach Angaben von LOCKETT und PATEL (1961) möglicherweise auch eine analgetische Wirkung, wofür sie einen hypothetischen Metaboliten verantwortlich machen, da nach intrazysternaler Injektion keine analgetischen Effekte zu registrieren waren. Nach intraperitonealer Zufuhr von Chlormezanon an Mäusen konnte die Schmerzswelle während elektrischer Reizung im Vergleich zu Paracetamol stärker, im Vergleich zu Morphin geringer erhöht werden. Durch eine Kombination von Chlormezanon mit beiden Substanzen ließ sich die analgetische Wirkung potenzieren. Die

Ergebnisse sind jedoch nach Angabe der Autoren statistisch keineswegs signifikant.

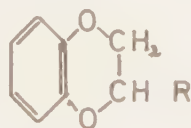
Die akuten oralen und intraperitonealen Letalitätsdosen von Chlormezanon variierten bei den verschiedenen Tierarten zwischen 400 und 1400mg/kg, p.os. - 56, 104, 281, wobei ein klarer Sicherheitsabstand zwischen muskelrelaxierenden und letalen Dosen bestehen soll. Eine tägliche Zufuhr subletaler Dosen von Chlormezanon für 5 Tage erzeugte bei weißen Mäusen lediglich einen anfänglichen Gewichtsverlust. Die Resultate einer einjährigen Intoxikation von Affen zeigen, daß orale Dosen von 10, 30 oder 90mg/kg Chlormezanon am Tag gut vertragen wurden. Als Hauptnebenwirkung entwickelte sich eine mäßige Ataxie, die nach Abbruch des Experiments wieder abnahm. Da keine hämolytischen Störungen, noch Veränderungen in den Urinanalysen oder Schädigungen an inneren Organen festgestellt werden konnten, beurteilte man Chlormezanon als gut verträglich und untoxisch - 104.

. "Quiloflex"

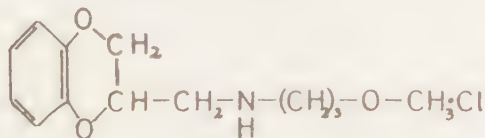
Benzodioxanderivate zeigen chemisch eine gewisse Ähnlichkeit mit den Glyzerinäthern vom Mephenesin-typ (s. Strukturformel). Von dieser Stoffgruppe sind starke Adrenolytika (Sympatholytika) bekannt, die als Nebenwirkung häufig eine zentrale Dämpfung auftreten lassen. Bei der Weiterverfolgung dieser Tatsache wurde das adrenolytisch und sedativ wirksame Benzodioxanderivat "Quiloflex" mit der chemischen Bezeichnung 2-(α -Methoxypropylaminomethyl)-1,4-benzodioxan-hydrochlorid entwickelt, das zudem eine starke Hemmwirkung auf Muskelreflexe aufwies - 265. "Quiloflex" soll die Interneuronenblocker, die sich vom Glyzerinäther ableiten, beträchtlich an Wirksamkeit übertreffen, wobei als Grund die ausgezeichnete Löslichkeit dieser Substanz angegeben wird - 265. Eingehende tierexperimentelle Prüfungen mit diesem Pharmakon sind von KLUPP und STRELLER (1959) durchgeführt worden.



Mephenesin



1,4-Benzodioxan



"Quiloflex"

Pharmakologische Prüfungen

Die muskelrelaxierende Wirkung von "Quiloflex": Während niedrige Dosen an "Quiloflex" bei Mäusen (20mg/kg, ip.), bei Kaninchen und Hunden (0,5 - 10 mg/kg, iv.) nur zu einer Verminderung der Spontانبewegungen führten, kam es erst nach höheren Dosen (70mg/kg) zur Muskelschwäche und Einnahme der Bauchlage. Ein narkoseähnlicher Zustand mit Seitenlage und Verlust der Stellreflexe trat erst nach Beobachtung von KLUPP und STRELLER (1959) nicht ein.

Der Rigor an intercolliculär dezerebrierten Katzen konnte sofort gelöst werden, wenn 1 - 2 mg/kg "Quiloflex" intravenös injiziert wurden, wobei die Muskulatur stark erschlaffte - 174. Der gekreuzte Extensorreflex wurde an Katzen unter Chloralosenarkose sowie an spinalen Präparationen nach intravenöser Zufuhr von 0,2 - 0,5mg/kg "Quiloflex" vermindert oder gehemmt. Die durch geringe Strychnindosen (0,01 - 0,03 mg/kg, iv.) gesteigerte Reflexerregbarkeit konnte ebenfalls nach etwas höheren Dosen (0,5 - 2mg/kg, iv.) aufgehoben werden. An narkotisierten Katzen ließ sich der Patellarsehnenreflex nur durch hohe Dosen (5 - 10mg/kg, iv.) herabsetzen, während er sich an dezerebrierten oder spinalisierten Tieren nicht veränderte - 174.

Eine curare-ähnliche Hemmung der neuromuskulären Transmission nach indirekter Reizung des Musculus gastrocnemius der chloralisierten Katze, konnte selbst bei Höchstdosierung an "Quiloflex" nicht festgestellt werden.

In detaillierten Studien untersuchten HENATSCH und Mitarbeiter (1960) die neuropharmakologischen Wir-

kungen von "Quiloflex" auf die eigenreflektorische Aktivierbarkeit ganzer Motoneuronenverbände ("monosynaptischer Massenreflex"), auf die tonische und phasische Reaktion einzelner Alpha-Motoneurone ("tonischer Einzelfaserdehnungsreflex"), auf die Grundtätigkeit der Motoneurone sowie auf beide Systeme unter Berücksichtigung physiologischer zentraler Antriebe. Der an narkotisierten, spinalisierten oder dezerebrierten Katzen durch Elektroschockreizung der Gastrocnemiusnervenäste ausgelöste und an der durchschnittenen Vorderwurzel registrierte "monosynaptische Massenreflex" wurde durch "Quiloflex" (0,5 - 2mg/kg, iv.) bis zu 50% gegenüber der Ausgangsamplitude vermindert oder völlig gehemmt. Im Gegensatz zu Mephenesin konnte die posttetanische Potenzierung des monosynaptischen Reflexes nach plötzlicher, kurzdauernder, höher frequenter Reizung des gleichen Muskelnerven nicht beeinflusst werden. Die tonischen Antworten einzelner Alphamotoneurone auf plötzlich beginnende und 3 - 5 Sekunden anhaltende Dehnung des Musculus triceps surae der dezerebrierten Katze, registriert durch Einzelfilamentableitungen von der durchschnittenen entsprechenden Vorderwurzel - wobei, um eine indirekte Beeinflussung über das Gammasystem vorzubeugen, eine Deafferentierung vorgenommen wurde - gingen nach intravenöser Zufuhr von 1mg/kg "Quiloflex" bis auf einen phasischen Initialrest verloren. Sie kehrten bei einigen Motoneuronen während der gesamten Versuchsdauer überhaupt nicht, bei einigen nach 20 - 40 Minuten und bei anderen bereits nach 3 - 5 Minuten zurück.

Nach vorausgegangener pharmakologischer Beeinflussung spinaler Hemmechanismen durch Dihydro - - erythroidin oder Strychnin, wodurch in erster Linie der Renshaw-Rückkopplungsmechanismus ausgeschaltet

wurde, führte "Quiloflex" zunächst zu einer vorübergehend erhöhten Entladungsaktivität der Alphamotoneurone und zu gesteigerten Dehnungsreflexantworten, ehe eine Hemmung der Alphamotoneurone einsetzte. Die Autoren erklären sich das Phänomen der initialen Steigerung der Motoneuronen nach "Quiloflexzufuhr" durch einen frühen Ausfall hemmender Mechanismen und kurzzeitiges Überwiegen bahnender Einflüsse auf das Motoneuronensystem, was nach ihrer Ansicht durch den letztgenannten Versuch bei bereits erfolgter chemischer Ausschaltung spinaler Hemmsysteme besonders deutlich wird.

An Hand entsprechender Vorderwurzelfilamentableitungen an leicht narkotisierten oder dezerebrierten Katzen konnte man feststellen, daß durch "Quiloflex" (0,5mg/kg, iv.) die Spontanentladungen ("Grundaktivität") der Gammamotoneurone nach 2 Minuten völlig unterdrückt wurden. Ihre Aktivierbarkeit durch physiologische zentrale Antriebe über die *Formatio reticularis* (Pinnareizung, Kopfhebung), wobei die Muskelspindeln als Indikator der Gammaaktivität dienten, war ebenfalls gehemmt. Da die *Formatio reticularis*, wie schon in Teil A, IV, dargestellt, nicht nur die Gammamotoneurone, sondern in geringerem Maße auch die tonischen Alphamotoneurone beeinflusst, erfolgt durch "Quiloflex" auch eine Dämpfung des fördernden Einflusses der *Reticularisformation* auf die tonischen Dehnungsreflexe.

Antikonvulsive Wirkungen von "Quiloflex":

"Quiloflex" ließ nach Angaben von KLUPP und STRELLER (1959) in einem Dosenbereich von 20 - 100mg/kg, ip., auf Krämpfe und Tod durch Strychnin, Pentylenetetrazol oder maximalen Elektroschock keinen Einfluß erkennen.

Sedative Wirkung von "Quiloflex":

Neben einer Reduzierung der Spontanmotilität nach intravenösen Dosen von 0,5 und 10mg/kg "Quiloflex" bei Hunden und Kaninchen, reagierten Hunde, die sonst ein lebhaftes Verhalten zeigten, nicht mehr auf Zuruf - 174.

EEG-Befunde dieser Autoren lassen erkennen, daß die Aktivität des Benzodioxanderivates nicht nur auf das Rückenmark begrenzt ist. Während das spontane EEG ("Ruhe-EEG") an wachen Kaninchen durch Dosen bis zu 10mg/kg, iv., nicht verändert wurde, kam es für die Dauer einer Stunde nach Dosen von mehr als 3mg/kg, iv., an diesen Tieren zu einer Hemmung der kortikalen Arousalreaktionen, die durch elektrische Reizung der Formatio reticularis, durch Physostigmin oder durch Schmerzreize hervorgerufen wurde.

"Quiloflex" vermochte ebenso die Krampfantladungen des Rhinencephalon und Cortex cerebri, ausgelöst durch Reizung des Rhinencephalon an wachen Kaninchen, durch eine intravenöse Zufuhr von 5mg/kg für die Dauer von 30 Minuten bis zu einer Stunde zu blockieren, wie auch die Krampfpotentiale, die durch Nikotininjektionen hervorgerufen wurden.

Allgemeinpharmakologische Wirkungen von "Quiloflex": Die für eine Anzahl von zentral wirkenden Muskelrelaxantien beschriebene Verlängerung der hypnotischen und narkotischen Wirkungen konnte von KLUPP und STRELLER (1959) zum Beispiel mit Barbituraten und Äther auch für "Quiloflex" nachgewiesen werden, wonach die Wirkung von Barbitalnatrium an Mäusen und von Hexobarbital an Kaninchen deutlich verstärkt wurde. Weniger ausgeprägt zeigte sich ein synergis-

tischer Effekt von "Quiloflex" auf die narkotische Wirkung von Äther: Erst nach Zufuhr sedierender Dosen (40 - 80mg/kg, ip.) genügte die halbe Ätherkonzentration, um an Ratten einen Verlust der Stellreflexe herbeizuführen. Auch die Wirkung von Reserpin, das in Dosen von 1,2 mg/kg, ip., die Motorik von Mäusen für 5 Stunden herabsetzte, konnte in Kombination mit "Quiloflex" (20mg/kg, ip.) auf 30 Stunden verlängert werden, unter zusätzlicher Verkürzung der Latenzperiode bis zum Wirkungseintritt von Reserpin.

An narkotisierten Tieren erzeugt "Quiloflex" einen profunden, langandauernden Blutdruckabfall - 130, 174. So wurde der Blutdruck von Katzen unter Chloralose- oder Numalnarkose schon durch geringe Dosen (0,1mg/kg) an "Quiloflex" um 30 - 50 mmHg gesenkt. Dieser Blutdruckabfall wird von KLUPP und STRELLER (1959) als Folge der anfangs erwähnten adrenolytischen Wirksamkeit dieses Benzodioxanderivates verstanden, denn die blutdrucksteigernde Wirkung von Adrenalin oder Noradrenalin konnte unterdrückt werden. Diese adrenolytische Wirkung erscheint den Autoren kompetitiver Natur, da nach 4 - 8facher Erhöhung der Sympathomimetika eine erneute Blutdrucksteigerung erfolgte.

An normalen, nicht narkotisierten Hunden führte im Gegensatz hierzu "Quiloflex" zu einer Steigerung des Blutdrucks - 174. Für diese Erscheinung konnte man keine Erklärung finden, außer der hypothetischen Möglichkeit, daß die Narkose eine an wachen Tieren wirksame Gegenregulation unterdrückt. Eine mögliche Vortäuschung der oben beschriebenen Reflexhemmung als Folge des Blutdruckabfalls durch "Quiloflex" wird von KLUPP und STRELLER (1959) auf Grund weiterer

Befunde verneint, da sich zeigen ließ, daß die Reflexveränderungen die gleichen blieben, wenn der Blutdruck durch zusätzliche Applikation von Noradrenalin oder Vasopressin auf normale Höhe gehalten wurde. Die mittlere akute Toxizität von "Quiloflex" nach verschiedenen Applikationsarten liegt bei Mäusen zwischen 155 und 400mg/kg, so daß ein genügender Abstand zwischen muskelrelaxierender Dosis und Letaldosis liegt. Chronische Intoxikationsversuche - es wurde 3 Monate lang 200mg/kg "Quiloflex" peroral gegeben - überlebten die meisten Tiere. Blutbilder sowie Knochenmarksausstriche zeigten keine Veränderungen gegenüber den Kontrollen. Auch histologisch ließen sich keine Anhaltspunkte für eine schädigende Wirkung dieser Substanz nachweisen - 174.

Klinische Prüfung von "Quiloflex"

Schon die tierexperimentellen Befunde und die elektromyographischen Untersuchungen von HENATSCH und Mitarbeiter (1960) sowie HUFSCHMIDT und SCHWINDT (1960) lassen eine klinische Wirksamkeit von "Quiloflex" bei spastisch erhöhten Muskeltonus vermuten. So konnten HUFSCHMIDT und SCHWINDT (1960) am spastischen Muskel elektromyographisch nachweisen, daß "Quiloflex"^{die} durch gesteigerte Gammainnervierung und durch größere Empfindlichkeit der Muskelspindeln ständig erhöhte Aktivität der Vorderhornzellen sowie des spinalen Interneuronensystems zu unterdrücken vermag und eine sichtbare Verminderung der spastischen Ruheaktivität bedingt.

Die Überaktivität der Gammainnervation und die somit pathologisch gesteigerten Dehnungsreflexe konnten, wie die klinischen Prüfungen durchweg ergaben, bei spinaler Spastik deutlicher unterdrückt werden als bei zerebraler Spastizität, die kaum regelmäßig und

hinreichend zu beeinflussen war - 88, 276, 308.

Im spastischen Krankengut von FOLKERS (1959) bildeten Patienten mit multipler Sklerose den Hauptanteil der Spastiker, wobei die spinalen Lokalisationen gegenüber den zerebralen zumeist überwogen. Unter therapeutischen Dosen von 15 - 30mg pro Tag gelang durch die Relaxierung innerhalb des 3. bis 5. Tages eine entscheidende Milderung der spinalen Spastik mit Wiederherstellung der Beweglichkeit der Extremitäten und Beseitigung der schmerzhaften spastischen Starre. Zur Behandlung der zerebralen Spastik waren zumeist höhere Dosen (25 - 40mg pro Tag) notwendig - 326.

Für STEINBRECHER (1959) erfüllt "Quiloflex" eine der wichtigsten Forderungen an ein Muskelrelaxans in der Therapie der Spastizität: Es reduziert die Spastik, ohne wesentlich die dem Kranken verbliebenen Kraftleistungen herabzusetzen. FOLKERS (1959) und VOGT (1960) weisen darauf hin, daß die wirksamere Behandlungsmöglichkeit der spinalen Spastik in erster Linie einen spinalen Wirkort von "Quiloflex" anzeigt, mit einer zusätzlichen Wirkungskomponente auf das regulierende reticuläre System. Zerebralpareesen vom athetotischen Typ werden nach Angaben von STEINBRECHER (1959) und THOMS (1960) durch "Quiloflex" kaum beeinflußt.

Als Nebenwirkungen werden im allgemeinen Sedation, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen - 88, in einem Fall Gewöhnungs- und Entziehungserscheinungen - 276, aber keine Blutdruck- und Stoffwechselveränderungen oder vegetative Störungen angegeben. THOMS (1960) stellt bei seinen Untersuchungen heraus, daß

"Quiloflex" bei Kindern in Dosen (20 - 40mg/Tag), die den Tonus der quergestreiften Muskulatur wirksam reduzieren, die sedative Komponente schon stark im Vordergrund steht, so daß sie praktisch zu keiner physikalischen Therapie fähig waren.

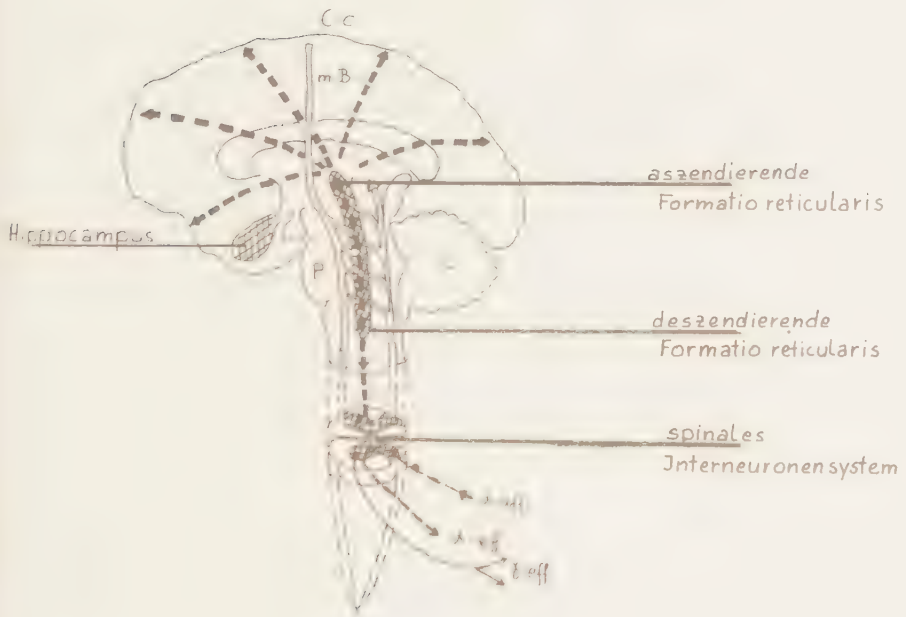


Abb. 41:
Hauptangriffspunkte von "Quiloflex" am ZNS

VI 1,4 - Benzodiazepine

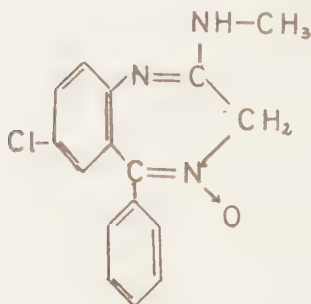
Substanzen dieses Typs wurden erstmals im Jahre 1953 synthetisiert - 151. Aus der Stoffgruppe dieser Benzodiazepine leitete STERNBACH als erstes Derivat das Chlordiazepoxyd ab, daß 1957 für die pharmakologische Prüfung freigegeben und 1960 als "Librium" in den Handel eingeführt wurde - 279, 310.

Tierexperimentelle Untersuchungen ließen neben der vornehmlich psychotropen Wirkung auch ausgeprägte muskelrelaxierende, antikonvulsive und reflexblockierende Qualitäten erkennen. Inzwischen sind weitere Derivate von STERNBACH und seinen Mitarbeitern (1961) synthetisiert worden, (Diazepam, Oxazepam, Nitrazepam), von denen das Diazepam, das qualitativ ein ähnliches Wirkungsspektrum wie Chlordiazepoxyd aufweist, sich jedoch von diesem in der quantitativen Wirkung unterscheidet, mit Erfolg in die Therapie eingeführt wurde - 151.

1. Chlordiazepoxyd

Chemie und Metabolismus:

Chlordiazepoxyd ("Librium") hat die chemische Bezeichnung 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxd und zeigt folgende Strukturformel - 279.



Strukturformel von Chlordiazepoxyd

(7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxd)

Es stellt eine farblose kristalline Substanz dar, die eine hohe Löslichkeit in Wasser besitzt, aber in seinen Lösungen instabil ist und vor Licht geschützt werden muß - 279. Nach oraler Verabreichung erscheint Chlordiazepoxyd bei Mensch und Tier nach wenigen Minuten im Blut und soll 2 Stunden später eine maximale Plasmakonzentration erreichen - 324. An Hunden und Ratten war ein hoher Plasmaspiegel bis zu 24 Stunden zu beobachten, und geringe Mengen waren selbst nach 48 Stunden noch messbar - 176.

KOECHLIN und SCHWARTZ (1961) konnten unter Anwendung von C^{14} -markiertem Chlordiazepoxyd ebenfalls sowohl an der Ratte als auch beim Menschen eine schnelle Resorption von seiten des Dünndarms nachweisen, während es im Magen (im Tierexperiment wurde der Pylorus ligiert) noch nicht zur Resorption kommen soll. Bei den Ratten verteilte sich das Chlordiazepoxyd im Blutplasma und Gehirn etwa gleichartig. Während in der Leber, der Milz, der Niere, im Herzen sowie im Fettgewebe hohe Konzentrationen gefunden wurden, lag der Gehalt in der Muskulatur hingegen bedeutend niedriger.

Nach einmaliger oraler Zufuhr von 15mg C^{14} -Chlordiazepoxyd ergab sich für die Verweildauer im Blutplasma des Menschen eine Halbwertszeit von 40 - 50 Stunden. Die Halbwertszeit der Ausscheidung des radioaktiven Kohlenstoffatoms im Harn betrug 70 Stunden. 60% der radioaktiven Substanz wurden im Verlauf von 2 Wochen im Harn wiedergefunden, während 20% innerhalb von 10 Tagen mit dem Faeces ausgeschieden worden waren - 176.

Die Untersuchungen von PRIBILLA (1964) bestätigen diese Befunde. Das langsame Einsetzen des Ausscheidungsprozesses von Chlordiazepoxyd führt er auf eine gewisse Speicherung dieser Substanz im Organismus

zurück. Der Höhepunkt der Konzentration im Körper soll nach 36 Stunden erreicht sein, worauf ein langsames Abklingen erfolgt.

Eine quantitative Aufbereitung des Harnes von 6 Personen nach einer einmaligen Gabe von 100mg Chlordiazepoxyd ergab zwischen 4 und 9 Tagen eine durchschnittliche Gesamtausscheidung von 7,5% der verabreichten Dosis. Nach Dünnschichtchromatographie wurden als mögliche Ausscheidungsprodukte kleine unveränderte Mengen an Chlordiazepoxyd sowie 2-Amino-5-Chlorobenzophenon isoliert - 176, 236.

Pharmakologische Prüfung

Die muskelrelaxierende Wirkung des Chlordiazepoxyd: Chlordiazepoxyd zeigte bei Mäusen im Rutschtest am Schräggitte qualitativ ähnliche muskelrelaxierende Eigenschaften wie Meprobumat (s. Tabelle 10, S.208), während es quantitativ nur bei peroraler Zufuhr gleich wirksam, bei intraperitonealer, subcutaner oder intravenöser Applikation hingegen deutlich stärker war - 143, 241, 281.

Im Vergleich zu den in Tabelle 10, S. 208 aufgeführten Letalitätsdosen bei Mäusen kann ein größerer Sicherheitsabstand zwischen muskelrelaxierender und letaler Wirkung von Chlordiazepoxyd gegenüber Meprobumat herausgestellt werden.

Tabelle 10: Vergleich der notwendigen mittleren Dosen (in mg/kg) an Chlordiazepoxyd und Meprobamat zur Erzielung des Rutscheffektes und der Letalität bei unterschiedlicher Applikation an Mäusen nach Werten von RANDALL und Mitarbeitern (1960), STILLE (1962) - in runden Klammern - und HOFRICHTER und Mitarbeitern - in eckigen Klammern

Applikationsart	Chlordiazepoxyd		Meprobamat	
	Rutscheffekt (ED ₅₀)	LD ₅₀	Rutscheffekt (ED ₅₀)	LD ₅₀
oral	228 (590) [360]	720 (1200) [600]	256 (283) [295]	>1000 (860) [890]
intraperitoneal	50 [110]	268 [220]	200 [200]	736 [590]
intravenös	30	95	200	450
subcutan	94	530	180	-

Die muskelrelaxierende Wirkung von Chlordiazepoxyd ließ sich ebenfalls durch eine Minderung der Greifstärke von Mäusen demonstrieren. Diese wurde mit einer Federwaage zu dem Zeitpunkt gemessen, bei dem die Zugkraft des Prüfers am Schwanz der Mäuse deren Greifkraft am geneigten Gitter überwand - 143. Auch in diesem Experiment zeigte sich, daß Chlordiazepoxyd (ED₅₀: 40mg/kg) eine ähnliche Wirksamkeit wie Meprobamat besitzt (ED₅₀: 245mg/kg), hingegen bei intraperitonealer wirksamer war

(ED₅₀:75mg/kg bzw. 160mg/kg), um die normale Greifkraft beider Vorderpfoten (100g) auf die Hälfte (50 g) zu reduzieren.

Eine Lösung der Dezerebrierungsstarre an intercolliculär dezerebrierten Katzen erfolgte nach Untersuchungen von SCHALLEK, ZABRANSKY und KUEHN (1964) durch Chlordiazepoxyd in niedrigeren Dosen (ED₅₀: 26mg/kg, iv.) als durch Meprobamat (ED₅₀:57mg/kg, iv.). Es zeigte sich jedoch dem Carisoprodol gegenüber (ED₅₀:8mg/kg, iv.) als weniger wirksam.

Wirkung auf die spinalen Reflexfunktionen:

Spinale polysynaptische Reflexe (s.Tab. 11, S. 211) ließen sich durch ähnliche wirksame Dosen hemmen, wie sie für Mephenesin oder Meprobamat angegeben wurde - 224. Sowohl der ipsilaterale wie auch der kontralaterale Extensorreflex, ausgelöst durch elektrische Reizung des Ischiasnerven, konnten bis auf 50% oder weniger durch Injektion von 10 - 30mg/kg Chlordiazepoxyd abgeschwächt werden. Die gleiche Wirkung erzielte man mit 10 - 50mg/kg Mephenesin bzw. 20 - 40mg/kg Meprobamat.

An spinalisierten Präparaten hingegen waren beide Reflexe gegenüber den genannten Substanzen in diesem Dosenbereich relativ resistent, erst höhere Dosen von 40 - 120mg/kg, iv., an Chlordiazepoxyd führten zu einer Abschwächung der Extensorreflexe. Eine signifikante Unterdrückung des monosynaptischen Patellarsehnenreflexes konnte weder an dezerebrierten noch an spinalisierten Tieren durch die oben angeführten Dosen beobachtet werden - 224. Auf Grund der größeren Empfindlichkeit der polysynaptischen spinalen Reflexe am dezerebrierten Tier gegenüber Chlordiazepoxyd kommen

NGAI und Mitarbeiter (1966) zu der Annahme, daß der dominierende Angriff dieser Substanz mehr auf supraspinaler Ebene zu suchen sei. Sie führen die Verminderung der spinalen Reflexantworten in erster Linie auf eine Hemmung der bahnnenden und hemmenden Einflüsse der Formatio reticularis auf das spinale Neuronensystem zurück, wobei nach ihrer Ansicht die fakilitatorischen Antriebe empfindlicher reagieren als das inhibitorische System, da die ipsilateralen Extensorantworten, die normalerweise unter vorwiegend inhibitorischem Einfluß stehen sollen, nach spinaler Durchtrennung und Zufuhr von Chlordiazepoxyd an Katzen initial sogar gesteigert waren.

Eine Hemmung des polysynaptischen homolateralen Flexorreflexes erfolgte nach Angaben von ZBINDEN und RANDALL (1967) schon durch eine minimale Einzeldosis von 2 - 3mg/kg iv. Chlordiazepoxyd.

Ein Verlust der Halte- und Stellreflexe an Mäusen ließ sich für 3 Minuten und mehr durch mittlere Dosen von 370mg/kg Chlordiazepoxyd herbeiführen - 325, während nach Untersuchungen von STILLE (1962) der Pinna- und Cornealreflex erst im letalen Dosenbereich (LD_{50} : 1200mg/kg, p.os) unterdrückt werden konnte..

Tabelle 11: Übersicht über die spinalen, anticonvulsiven und supraspinalen Wirkungen von Chlordiazepoxyd

Wirkungen von CHLORDIAZEPOXYD	Tierpräparat	Dosis und Applikation	Autoren
a) auf spinale Reflexfunktionen:			
- Unterdrückung des FR	Ka (Chloralose)	2-3 mg/kg, iv	23
- 50%ige Hemmung des ipsilat. u. contralateralen ER, ausgelöst durch elektr. Reizung des Ischiadicus	dez. Ka	10-30 mg/kg, iv	325
- Abschwächung beider Extensorreflexe erst nach höheren Dosen	spin. Ka	40-120 mg/kg, iv	224
- keine signifikante Unterdrückung des monosynapt. PSR	dez. u. spin. Ka	10-120 mg/kg, iv	224
b) auf chemisch o. elektrisch induzierte Krämpfe:			
- ausgeprägter Antagonismus gegenüber Pentylentetrazolkrämpfen	Mäuse	10 mg/kg, p.os	241
	Mäuse, Rat, Kan	1, 13, 15 mg/kg, p.os	14
	Mäuse	ED ₅₀ 3,1 mg/kg, p.os	290
	"	ED ₅₀ 3,5 mg/kg, p.os	443
- Schutzwirkung vor maximalen Elektroshockkrämpfen	"	ED ₅₀ 4 mg/kg, p.os	290
	"	95 mg/kg, p.os	241
	"	ED ₅₀ 17 mg/kg, p.os	143
- Hemmung der Strychninkrämpfe	"	ED ₅₀ 46 mg/kg, p.os	143
- 100%iger Schwellenanstieg der Krampfschwelle für Strychnin	"	ED ₅₀ 460 mg/kg, p.os	281
- krampfhemmend gegenüber Strychnin, Nicotin u. Morphin	Kan	5-10 mg/kg, iv	261
c) auf corticale u. subcorticale Strukturen:			
- Verlangsamung der spontanen elektr. Aktivität des Hippocampus, Corpus amygdaleum u. Septum, jedoch nicht des Cortex	unbewegl. Ka.	10 mg/kg, iv	252
- Unterdrückung der hippocampalen Entladungen für 20 Min., ausgelöst durch elektr. Reizung des Corpus amygdaleum	Ka. (cerebri- isolé Präp. o. chron. impl. Elektr.)	2, 5, 10 mg/kg, iv	218
- Erhöhung der Reizschwelle im Corpus amygdaleum, jedoch nicht im Hippocampus für lokale Krampfantladungen	frei bewegl. Ka.	10 mg/kg, p.os	252
- Leichte Steigerung der durch Stimulierung des dorsalen Hippocampusgebietes bedingten corticalen Entladungen	nichtmarkot. Kan	30-40 mg/kg, iv	215
- Erhöhung der Reizschwelle für Nachentladungen (Krampfeffekt), sowie Verkürzung ihrer Dauer u. Verringerung ihrer Amplituden im Thalamus während lokaler elektr. Reizung	unbewegl. Ka	10 mg/kg, iv	251
- Abnahme der Amplituden der Krampfantladungen im Cortex u. Hippocampus, ausgelöst durch lokale elektr. Reizung	"	40 mg/kg, iv	251
- Abnahme der Arousalreaktion, ausgelöst durch Stimulierung des Hypothalamus, der Formatio reticularis u. durch akustische Reize	nicht mark. Kan.	30-40 mg/kg, iv	215
- kein Einfluß auf das diffuse thalamische Projektionssystem	"	30-40 mg/kg, iv	215
	Ka.	2, 5, 10 mg/kg, iv	218
- Hemmung der durch Hypothalamusreizung ausgelösten Pressorwirkung auf das cardiovasculäre System	"	8 mg/kg, iv	252
- leichte Unterdrückung der durch Hypothalamusreizung bedingten intestinalen Reaktion	"	20 mg/kg, iv	252

Antikonvulsive Wirkung von Chlordiazepoxyd:
Chlordiazepoxyd bewies im Tierversuch an Mäusen, Ratten oder Kaninchen eine ausgeprägte Antipentylentetrazol-Wirkung sowie einen wirksamen, wenn auch weniger starken Antagonismus gegenüber Krämpfen, die durch maximalen Elektroschock oder Strychnin induziert worden waren - 14, 143, 241, 261, 281, 290. RANDALL und Mitarbeiter (1960) konnten zudem an Mäusen zeigen, daß Chlordiazepoxyd den maximalen Elektroschockkrampf und den Pentylentetrazolkrampf nach oraler Verabreichung in weit niedrigeren Dosen (95mg/kg bzw. 18mg/kg) zu beseitigen vermag als Meprobamat (200mg/kg bzw. 133mg/kg).

SWINYARD und CASTELLION (1966) weisen an Hand ihrer Experimente mit Mäusen, wobei Chlordiazepoxyd mit einem gebräuchlichen Antiepileptikum (Trimethadion) verglichen wurde, auf eine große therapeutische Breite dieser Substanz in Bezug auf eine Unterdrückung der Metrazolkrämpfe hin. So waren im Verhältnis zur ermittelten mittleren Letaldosis von 152mg/kg nur eine geringe mittlere perorale Dosis von 3,1mg/kg bzw. 3,6mg/kg Chlordiazepoxyd notwendig, um nach schneller intravenöser Zufuhr von 38mg/kg bzw. subcutaner Applikation von 85mg/kg Pentylentetrazol die Krämpfe bei 50% der Mäuse zu blockieren. Trimethadion zeigte eine weit geringere therapeutische Breite und einen geringer wirksamen Antagonismus gegenüber dem Metrazolkrampf (s. Tabelle 11, S. 211).

Die antikonvulsive Aktivität von Chlordiazepoxyd gegenüber dem Strychninkrampf soll im Vergleich zum Antagonismus gegenüber den bisher genannten Krampfarten geringer sein. So war nach Angaben von HOF-RIECHTER und Mitarbeitern (1967) an Mäusen eine mittlere

Schutzdosis von 46mg/kg, p.os, und nach Daten von STILLE (1962) für einen 100%igen Krampfschwellenanstieg Dosen von über 400mg/kg, p. os, notwendig. Krämpfe, die an Kaninchen durch Nikotin- oder Morphinzufuhr ausgelöst wurden, ließen sich für 1 - 2 Minuten durch eine intravenöse Zufuhr von 5 - 10mg/kg Chlordiazepoxyd hemmen - 261.

Transquillisierende-sedative-hypnotische Wirkung: Die psychogen bedingte Steigerung der Motilität (Orientierungsmotilität) von Ratten oder Mäusen konnte durch Dosen gehemmt werden, die weit unter der mittleren Rutschdosis lagen - 241, 281. Aus Tabelle 12 ist ersichtlich, daß zur Erzielung eines beruhigenden Effekts auf die Motilität Mephenesin höher dosiert werden muß als Meprobamat und Chlordiazepoxyd. Mephenesin zeigt sich hierbei wirkungsschwächer als Meprobamat und dieses wieder wirkungsschwächer als Chlordiazepoxyd.

Tabelle 12: Durchschnittliche ED₅₀-Werte bei peroraler Verabreichung von Mephenesin, Meprobamat und Chlordiazepoxyd, die an Mäusen zu verschiedenen neurologischen Ausfällen führen (nach Daten von STILLE, 1962)

Substanzen	Hemmung der Kampfreaktion (ED ₅₀ :mg/kg,p.os)	Hemmung der Orientierungsmotilität (ED ₅₀ :mg/kg,p.os)	Rutscheffekt (ED ₅₀ :mg/kg,p.os)	Seitenlage (ED ₅₀ :mg/kg,p.os)	Letalität (LD ₅₀ :mg/kg,p.os)
Mephenesin	310	450	760	760	980
Meprobamat	86	175	283	340	860
Chlordiazepoxyd	22,5	60	590	1200	1200

Wie aus Tabelle 12, Seite 213, weiterhin ersichtlich ist, kommt dem Chlordiazepoxyd eine auffallend antiaggressive, zähmende Wirkung im Kampftest zu. Die hierbei hohe Wirksamkeit von Chlordiazepoxyd geht schon aus der niedrigen ED₅₀ hervor, die die Kampfbereitschaft bei 50% der Mäuse nach Einwirkung von elektrischen Schlägen auf die Fußsohle unterdrückt. Berücksichtigt man zudem die weite Spanne zur mittleren Seiterlagendosis und vergleicht diese mit den Werten von Mephenesin und Meprobramat, dann offenbart sich deutlich der emotional beruhigende Effekt von Chlordiazepoxyd.

Diese psychorelaxierende Eigenschaft ließ sich auch an erregten und angriffslustigen wilden Halbaffen - 241, sowie an Ratten mit Septum- oder Cortextläsion - 251 beobachten, wobei die Wirkung als 6 - 9 mal stärker als Meprobramat bewertet wurde.

Eine sedierende Wirkungskomponente von Chlordiazepoxyd konnte am Verhalten von Affen oder Ratten demonstriert werden, die gelernt hatten, eine bestimmte Strafsituation (elektrischer Schlag auf die Fußsohle) durch das Drücken einer Taste zu vermeiden - 101, 241. Die Tiere drückten die Taste, um den Schlag zu vermeiden, weniger oft als vor der Behandlung mit Chlordiazepoxyd.

Die hypnotische Wirkung von Chlordiazepoxyd erwies sich im Tierversuch als gering. Sie erfolgte an Mäusen erst in sehr hohen Dosen, die zum Teil die Letalitätsgrenze überschritten oder eine 2 - 5 mal so hohe Dosis erforderten, die eine Muskeler schlaffung bewirkt. Bei Hunden riefen 10mg/kg, p.os, (8mg/kg, iv.) Ataxie hervor, während erst 40mg/kg, p.os, zum Schlaf führten - 241.

Auch am Menschen konnte nach Zufuhr von Chlordiazepoxyd eine Dämpfung der erhöhten Emotionslage beobachtet werden - 179. Als Indikator der Emotion bei gesunden Versuchspersonen diente die muskuläre Mehrdurchblutung von Unterarm und Unterschenkel nach emotionellen Belastungen verschiedener Art wie überraschend verlangtes schwieriges Kopfrechnen oder Erwartungsangst auf angekündigte Schmerzreize. Nach Vorbehandlung mit 10mg Chlordiazepoxyd 2 - 3 Stunden vor der emotionellen Belastung, war die plethysmographisch gemessene Durchblutungssteigerung allgemein, bei einzelnen Versuchspersonen sogar auffallend vermindert.

Nachteilig soll sich beim Menschen der sedative Effekt von Chlordiazepoxyd auf Reaktionsfähigkeit und Leistung auswirken. DITT und PAUER (1965) prüften an 48 gesunden männlichen Versuchspersonen im Doppelblindversuch mit einem Placebo den Einfluß von "Librium" auf das Leistungsverhalten, dessen Prüfung Ataxie, Grobmotorik, Konzentrationsfähigkeit, Auffassungsgabe, Reaktionsfähigkeit und optokinetischer Nystagmus umfaßte. Fast sämtliche Testdaten lassen eine Leistungsminderung unter Libriumwirkung erkennen, die bei gleichzeitiger Belastung durch Alkohol verstärkt in Erscheinung trat und statistisch noch signifikanter war.

Schon BRÜNER, JOVY und KLEIN (1961) hatten im psychomotorischen Leistungstest - Kugeln verschiedener Größe sollten in die entsprechenden Öffnungen einer umlaufenden Walze innerhalb eines bestimmten Zeitraumes gelegt werden - an 50% ihrer Versuchspersonen nach therapeutischen Dosen von "Librium" eine Verminderung der Leistung festgestellt.

Wirkung auf supraspinale Strukturen:

Elektroenzephalographisch ließ sich nachweisen, daß Chlordiazepoxyd auf supraspinaler Ebene in erster Linie das limbische System beeinflusst - 140, 218, 252. SCALLEK und Mitarbeiter (1964) beobachteten, daß eine intraperitoneale Zufuhr von 5mg/kg an freibeweglichen Katzen die spontane elektrische Aktivität im Corpus amygdaleum, Hippocampus und Septum, hingegen nicht im Cortex, verlangsamt. Zudem stellten sie fest, daß 10mg/kg, p.os, die Reizschwelle für Krampfantladungen bei lokaler elektrischer Reizung im Mandelkerngebiet erhöhen, jedoch nicht im Hippocampus. Der Befund, daß Chlordiazepoxyd die Aktivität des Corpus amygdaleum unterdrückt, steht in Übereinstimmung mit früheren Angaben von MORILLO und Mitarbeitern (1962), die an nicht narkotisierten Cerveauisolé-Präparationen der Katze sowie an Katzen mit chronisch implantierten Elektroden nach Stimulierung des lateralen Mandelkerns im Falle des akuten Versuchs eine Unterdrückung, im Falle des chronischen Experimentes eine Verminderung der im Hippocampus registrierten Entladungen beschreiben (s. Tabelle 11, Seite 211).

Während SCHALLEK und Mitarbeiter (1964) keine direkte Wirkung des Chlordiazepoxyds auf das Hippocampusgebiet angeben konnten, notierten MONNIER und GRABER (1962) nach Chlordiazepoxyd Zufuhr sogar eine leichte Aktivitätssteigerung der corticalen Entladungen, bedingt durch Hippocampusreizung, erst im hohen Dosenbereich (30 - 40mg/kg, iv.). Eine Erhöhung der Erregbarkeit des Hippocampus wurde auch von HIMWICH und Mitarbeitern (1962) registriert.

Eine Wirkung von Chlordiazepoxyd auf den Thalamus konnte von SCHALLEK und KUEHN (1963) sowie SCHALLEK und Mitarbeitern (1964) ebenfalls nachgewiesen werden. In etwas höheren Dosen (10mg/kg, iv.) als die, die zur Verminderung der limbischen Aktivität notwendig waren, wurde nach lokaler elektrischer Stimulierung die Reizschwelle für Krampfpotentiale im Thalamus erhöht sowie eine Verkürzung ihrer Dauer und eine Verringerung ihrer Amplituden hervorgerufen (s. Tabelle 11, S. 211).

Durch noch höhere Dosen (40mg/kg, iv.) beobachteten sie auch eine Abnahme der Amplituden der Nachentladungen von Cortex und Hippocampus. Eine Abschwächung der Arousalreaktion an Kaninchen, die durch Stimulierung des Hypothalamus und der Formatio reticularis sowie durch akustische Reize ausgelöst wurde, ließ sich nach Angaben von MONNIER und GRABER (1962) erst nach höheren Dosen (30mg/kg, iv.) erreichen.

Einen Einfluß auf das diffuse thalamische Projektionssystem konnten sie wie auch Morillo und Mitarbeiter (1962) durch Chlordiazepoxyd im Dosenbereich von 2 - 40mg/kg, iv., während niederfrequenter elektrischer Reizung des Nucleus centralis lateralis thalami an Katzen nicht feststellen.

Auch auf den Hypothalamus war ein Einfluß des Chlordiazepoxyds zu verzeichnen. Durch 8mg/kg, iv., erfolgte an Katzen eine Hemmung der hypothalamischen Pressorwirkung auf das cardiovasculäre System, durch 20mg/kg, iv., eine leichte Unterdrückung der durch Hypothalamusreizung ausgelösten intestinalen Reaktionen - 252.

Allgemeinpharmakologische Wirkungen:

Synergistische Effekte:

An Tieren konnte eine Potenzierung zentral depressiver Pharmaka beobachtet werden, die in Kombination mit Chlordiazepoxyd gegeben wurden - 324. So ließen sich die durchschnittlichen Schlafzeiten von Mäusen unter Phenobarbital nach Vorbehandlung mit "Librium" um das 6fache steigern. Die hypnotische Wirkung von Chloralhydrat, Methypylon, Gluthetimid und Äthylalkohol wurde durch Chlordiazepoxyd nur mäßig erhöht. Beim Menschen war ein potenzierender Effekt weniger offensichtlich. Von 22 Patienten, die Suizidversuche unternahm^{en}, waren nur 4 Patienten, die Chlordiazepoxyd in Kombination mit hohen Dosen an Methypylon, Imipramin, Etchlorvynol und Promazin plus Alkohol nahmen, für einige Stunden bewußtlos. Andere zeigten ~~eingesen nach zusätzlichen gewöhnlichen~~ Mengen an Phenobarbital oder Alkohol zum Chlordiazepoxyd weder exzessive Sedation, noch komatöse Zustände - 324.

Andererseits konnten DITT und PAUER (1965) auf Grund einer stärkeren Leistungsminderung bei Kombination von Alkohol und "Librium" als bei jeweils alleiniger Gabe eine potenzierende Wechselwirkung zwischen beiden Substanzen statistisch sichern. Nach ihren Angaben waren in Einzelfällen bei Blutalkoholwerten von 0,7 - 8 Promille hochgradige Trunkenheitszustände mit Nausea, Erbrechen und Kollapsneigung zu verzeichnen.

Toxizität und Nebenwirkungen:

Tierexperimentelle Untersuchungen - 241, 324, wie auch klinische Erfahrungen - 324 stufen die Toxizität des Chlordiazepoxyd als gering ein. Dosen, die an Tieren muskelrelaxierende Effekte hervorriefen,

lagen zwischen 10 und 40mg/kg, p. os. Ein Einfluß auf das Verhalten konnte schon durch 1 - 3mg/kg, p. os, beobachtet werden. Beim Menschen liegt die gewöhnliche therapeutische Dosis zwischen 5 und 10mg, in schweren Fällen bei 25mg.

Die akute mittlere Letalitätsdosis, die durch Atemlähmung zum Todeseintritt führt, lag bei Mäusen, Ratten oder Kaninchen je nach Applikationsart bei 100mg/kg, iv. oder 1300mg/kg, p.os - 241, 310.

Chronische Intoxikationsversuche an Hunden und Ratten mit Chlordiazepoxyd führten weder zu Blutbildveränderungen, Leberfunktionsstörungen noch zu histopathologischen Veränderungen - 241, 324. An narkotisierten Hunden konnten RANDALL und Mitarbeiter (1960) im Dosenbereich von 1 - 16mg/kg bei intravenöser Zufuhr von Chlordiazepoxyd keinen oder einen nur geringfügigen Blutdruckabfall und keine Depression des Herzschlages feststellen. Bei Katzen trat jedoch eine Blutdrucksenkung von 20 - 40mmHg schon bei Dosen von 1 - 4mg/kg, iv. auf.

Am Menschen wurde im Dosenbereich von 0,5 - 1,5mg/kg nach intravenöser Zufuhr keine signifikanten Blutdruck- ($\pm$ 10mmHg) oder Pulsveränderungen ($\pm$ 4/min) registriert, die Respirationsrate war hingegen leicht erhöht, das Atemhubvolumen nach 1,5mg/kg, iv., zu ungefähr 33% vermindert - 273.

Suizidversuche mit Chlordiazepoxyd, wie sie von ZBINDEN und Mitarbeitern (1961) an 22 Patienten beschrieben werden, waren nicht erfolgreich. 22 Patienten, die Chlordiazepoxyd in einmaligen Dosen von 200 oder 2250mg zu sich nahmen, waren, obwohl schläfrig und sediert, erweckbar und konnten essen, sprechen und trinken. Atmung, Blutdruck und Pulsfrequenz waren

etwas erniedrigt, doch nicht in dem Ausmaß, wie man es zum Beispiel bei Barbituratvergiftung zu sehen pflegte.

Während allgemein bei normaler therapeutischer Dosierung als Begleiteffekt eine anfängliche Müdigkeit angegeben wird, so treten bei höherer oder willkürlich gesteigerter Dosierung Ataxie und Schläfrigkeit auf. Nach WANDREY und LEUTNER (1967), die eine Aufstellung der zahlreichen möglichen, jedoch zumeist geringfügigen Nebenwirkungen geben, lassen sich diese als neurologische Beschwerden (Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Tremor), als vegetative Beschwerden (Mundtrockenheit, Obstipation, Diarrhoe, Tachycardie, Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme), als psychologische Beschwerden (Angsträume, Erregungszustände, Verwirrtheit, Unruhe) oder dermatologische Beschwerden (allergische Hautreaktionen, juckende Exantheme, Urticaria, Lidödem) charakterisieren.

Klinische Prüfung von Chlordiazepoxyd

Bei konvulsiven und spastischen Störungen:
Zwar konnte im Tierversuch eine ausgeprägte antikonvulsive Wirkung nachgewiesen werden, die klinische Brauchbarkeit von Chlordiazepoxyd bei der Epilepsie wie auch anderen Kramp fzuständen soll jedoch nach KUMENTHALER (1969) in erster Linie in der Unterdrückung des emotionalen Stresses, der oftmals zu den Krampfanfällen Anlaß gibt, liegen. Schon KAIM und ROSENSTEIN (1961) und le VANI (1962) konnten berichten, daß Chlordiazepoxyd die Anzahl und Stärke der psychomotorischen Anfälle bei einigen Patienten zu reduzieren, die enzephalographischen Potentiale

zu synchronisieren und das Verhalten der Epileptiker zu bessern vermochte. Bei alleiniger Anwendung verringerte Chlordiazepoxyd bei vorher unbehandelten Patienten mit Grand mal- oder Petit mal-Anfällen die Krämpfe bis auf 50%, in Kombination mit Diphenylhydantoin bis zu 75% - 278.

Über negative Befunde berichten jedoch LIVINGSTONE und Mitarbeiter (1961). An einem Krankengut von 40 epileptischen Patienten wurde bei keinem eine Abnahme der Anzahl der Krampfanfälle registriert. Lediglich bei 4 Patienten, die an hyperkinetischem Syndrom litten, war eine leichte Verbesserung des Verhaltens zu registrieren.

Chlordiazepoxyd vermochte die hyperkinetischen und athetoiden Bewegungen von Paraplegikern zu reduzieren und die Koordination sowie das Gleichgewicht bei Chorea Huntington zu verbessern - 278.

Gute Ergebnisse zeigten sich auch bei der Behandlung der cerebralen Spastik. So konnte bei über der Hälfte von 68 untersuchten Kindern eine deutliche Besserung des Bewegungsablaufes und des emotionalen Verhaltens festgestellt werden, so daß weitere Fortschritte in der physikalischen Therapie erzielt wurden - 278.

Bei Angst- und Spannungszuständen:

Der durch zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen bestätigte transquilisierende Effekt von Chlordiazepoxyd wurde anfänglich an Patienten mit psychiatrischen Störungen untersucht. TOBIN und LEWIS (1960) sprechen von Chlordiazepoxyd als einem "specific agent against anxiety and tension". Der Einsatz von Chlordiazepoxyd blieb hingegen nicht auf psychiatrischem Gebiet beschränkt, sondern zeigte sich ebenfalls bei somatischen

Krankheiten indiziert, deren äthiologisch primäre oder komplizierende Komponenten Angst- und Spannungszustände darstellten, und zwar um so mehr, je stärker die emotionelle Komponente im Vordergrund stand - 278. So findet diese Substanz auch auf dem Gebiet der Inneren Medizin, der Anaesthesie, der Orthopädie, Gynäkologie und der Zahnheilkunde zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten.

In der Psychiatrie haben zahlreiche klinische Untersuchungen die Wirksamkeit von Chlordiazepoxyd gegenüber Angstzuständen bei psychoneurotischen und psychotischen Störungen bestätigt - 36, 38, 85, 154, 292, 300, 307, 317. "Librium" entfaltet seine stärkste Wirkung bei neurotisch und psychosomatisch bedingten Beschwerden, deren Leitsymptome oft Angst, Depression, affektive Spannung, psychomotorische Unruhe oder fehlende Schlafbereitschaft darstellen - 38, 85, 307. Nach 10 - 30mg "Librium" pro Tag kam es bei ängstlich-gehemmten Kranken zu einer "Lockerung des Gesamtverhaltens mit Entspannung und gesteigerter verbaler Produktivität", bei psychisch Kranken mit angstgetönter Spannung, psychomotorischer Unruhe oder Aggressivität führten 100 - 200mg /Tag innerhalb kurzer Zeit zur Beruhigung und Entspannung - 307.

TAUBER (1960) stellt einen ausgesprochen humanisierenden und sozialisierenden Effekt bei asozialen und antisozialen Psychopathen als bemerkenswert heraus.

An 410 psychisch Kranken mit vorwiegend depressiven Syndromen, aber auch Schizophrenien, psychopathischen Reaktionen oder Schwachsinnzuständen, konnten JÜNE-MANN und Mitarbeiter (1961) mit "Librium" bei 52%

der Patienten einen sehr guten bis guten Therapieerfolg erzielen, wobei ein günstiger Effekt auf die Stimmungslage, die Antriebsfunktionen, besonders aber auf die Angstzustände, Einschlafstörungen und motorische Unruhe beobachtet wurde.

Elektroencephelographisch zeigten Patienten mit schweren psychischen Verhaltensstörungen und einer starken Angstkomponente während des Krankheitsverlaufes nach 30 - 40mg "Librium" am Tag eine Besserung der abnormen EEG-Wellen - 317. "Librium" normalisierte das EEG, indem es irreguläre, desorganisierte "slow waves" in besser organisierte Wellen von "low voltage-high frequencies" ("Libriumeffekt") umwandelte.

Der therapeutische Effekt bei echten endogenen Psychosen wird jedoch als gering angesehen. Man konstatierte, daß lediglich bei stark affektierter Beeinflussung eine leichte Besserung durch "Librium" zu erwarten sei - 38, 278, 292.

Eine Hauptindikation für Chlordiazepoxyd im Rahmen der Psychiatrie stellen die akuten Entziehungssymptome sowie die darauf folgende lange Zeit der Rehabilitation bei chronischem Alkoholismus dar - 183, 278, 325. Die sehr schnell einsetzende Wirkung nach parenteraler Zufuhr von "Librium" während des akuten Entziehungsstadiums soll auf einer deutlichen psychischen Entspannung, einer Kontrolle der visuellen und akustischen Halluzinationen sowie des Delirium tremens beruhen, gefolgt von normalem Schlaf. Bei fortgesetzter Medikation konnte man eine Erleichterung der Angst- und Spannungszustände und eine Stabilisierung der Stimmungslage beobachten - 183, 278. Die Brauchbarkeit von Chlordiazepoxyd für die Therapie des Alkoholismus erklärt sich nach STERNBACH und Mitar-

beitern (1964) dadurch, daß vorwiegend Einflüsse auf das autonome und extrapyramidalmotorische Nervensystem fehlen, es nicht zu gastrointestinalen Störungen kommt, es beruhigend auf den Patienten wirkt und seinen Schlaf fördert, wobei dieser jederzeit weckbar ist.

Auch in der Inneren Medizin kam Chlordiazepoxyd wegen seiner transquilisierenden Eigenschaft in den Fällen zur Anwendung, bei denen somatische Störungen auf kausale oder begleitende Angst- und Spannungszustände zurückzuführen waren. So ergaben sich Möglichkeiten bei cardiovasculären Störungen, respiratorischen Dysfunktionen oder gastrointestinalen Störungen, deren emotionelle Komponente es zu beheben galt - 278, 325.

Auf Grund seiner psychorelaxierenden Wirkung prüfte man Chlordiazepoxyd in der Anaesthesie als Mittel zur Prämedikation vor Operationen. In Doppelblindversuchen an 246 Patienten, die vor einer Operation standen, wurden 100mg Pentobarbital sowie 25 und 50mg "Librium" als anaesthetische Psychosedativa miteinander verglichen. Die höhere Dosis an Chlordiazepoxyd führte zu ähnlichen Ergebnissen wie mit Pentobarbital: Es erzeugt einen ruhigen Nachtschlaf vor der Operation und reduzierte die Angst. Es zeigten sich weder Erregungs- noch Depressionszustände, Blutdruck, Pulsfrequenz und Atmung blieben normal - 278. Auf zahnmedizinischem Sektor bewährte sich Chlordiazepoxyd besonders vor kieferchirurgischen Eingriffen - 170, 199, 243. Die Anforderungen an eine Prämedikation:-Befreiung des Patienten vor Angst- und Spannungszuständen, Reduzierung von Markotika, Unterdrückung unerwünschter Reflexe während der Operation,

Verhinderung von Puls- und Blutdruckschwankungen, postnarkotischem Erbrechen sowie geringe Nebenwirkungen sind nach Ansicht von KLÄVER und KLÄVER (1963) beim Chlordiazepoxyd erfüllt.

Zusammenfassend läßt sich entsprechend den angeführten pharmakologischen und klinischen Prüfungsergebnissen folgendes Wirkungsbild von Chlordiazepoxyd geben:

Chlordiazepoxyd stellt in erster Linie eine psychotrope Substanz dar, die in niedrigen Dosen vornehmlich supraspinale multiple Neuronensysteme beeinflusst. Seinen Hauptangriffspunkt scheint es, wie in Abbildung 42, Seite 226, skizziert, auf das Limbische System und dessen Verbindungen mit dem Thalamus zu entfalten. Da es die Aktivität dieser Strukturen zu dämpfen vermag, kann gesteigertes emotionelles Verhalten wie Angst, Wut und Aggressivität unterdrückt werden. Somit öffnet sich Chlordiazepoxyd auf dem klinischen Sektor ein weites Anwendungsgebiet, und zwar bei solchen Störungen, bei denen als Symptome Angst-, Spannungs- oder Erregungszustände vorherrschen.

es zu einer muskelrelaxierenden Wirkung, die qualitativ der des Meprobamat gleichen, diesem aber in der Wirksamkeit überlegen sein soll.

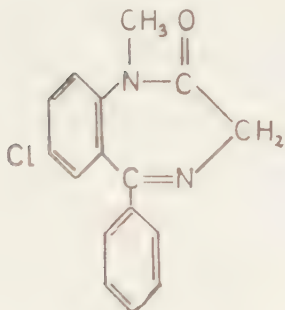
Die Abschwächung polysynaptischer Reflexe des Rückenmarks scheint mehr auf eine Beeinflussung des descendierenden reticulären Systems zurückzuführen zu sein als auf eine direkte spinale Beeinflussung, wie im Prüfungsvergleich an dezerebrierten und spinalisierten Tierpräparaten gezeigt werden konnte.

Die antikonvulsive Wirkung, die sehr ausgeprägt gegenüber Pentylenetetrazol erfolgt, aber auch gegenüber dem maximalen Elektroschock und Strychnin vorhanden ist, mag weiterhin einen vorwiegend supraspinalen Angriffspunkt von Chlordiazepoxyd indizieren. Klinisch konnte die muskelerschlaffende, reflexhemmende und antikonvulsive Wirkung von Chlordiazepoxyd nicht immer überzeugend dargestellt werden. Lediglich bei spastischen Zuständen vorwiegend cerebraler Genese, bei hyperreflektorischen Störungen oder psychomotorischen Krampfanfällen wurde zum Teil über günstige Prüfungsergebnisse berichtet, die um so erfolgreicher ausfielen, je deutlicher eine emotionelle Komponente bei den jeweiligen Störungen im Vordergrund stand.

2. Diazepam

In der gleichen Wirkstoffklasse der Benzodiazepine wurden durch Abwandlung der Substituenten am Ringsystem weitere Derivate entwickelt, von denen Diazepam ("Valium") als Psychopharmakon und zentrales Muskelrelaxans mit geringen Nebenwirkungen sehr bald in die klinische Therapie eingeführt wurde - 280.

Aus der nachstehenden Formel läßt sich die Verwandtschaft zum Chlordiazepoxyd erkennen:



Strukturformel von Diazepam

7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Diazepam ist ebenso wie Chlordiazepoxyd eine farblose, kristalline Substanz, die jedoch in Wasser nicht löslich ist. Aus zahlreicher pharmakologischer vergleichbarer Versuche ergab sich, daß die Variationen am Benzodiazepingerüst zu einer wesentlichen Steigerung der pharmakologischen Wirkungen des Diazepam gegenüber dem Chlordiazepoxyd führten.

Metabolismus von Diazepam:

Stoffwechseluntersuchungen mit Tritium-markiertem Diazepam wurden von SCHWARTZ und Mitarbeitern (1965) an zwei Versuchspersonen durchgeführt. Eine orale "Valium"-Dosis von 10mg ergab nach 2 - 4 Stunden einen maximalen Blutspiegel von 0,08 µg/ml. Der Konzentrationsabfall im Blut zeigte eine schnelle Komponente mit einer Halbwertszeit von 7 - 10 Stunden sowie eine langsame mit einer Halbwertszeit von 2 - 6 Tagen.

Während der schnellen Phase wird nach Ansicht der Autoren Diazepam extensiv von den Geweben aufgenommen. Die niedrigste Konzentration wurde dabei im Gehirn, die höchste in der Leber nachgewiesen. Auch im Fettgewebe fand sich ein hoher Anteil an Diazepam, s. Abbildung 43, Seite 230.

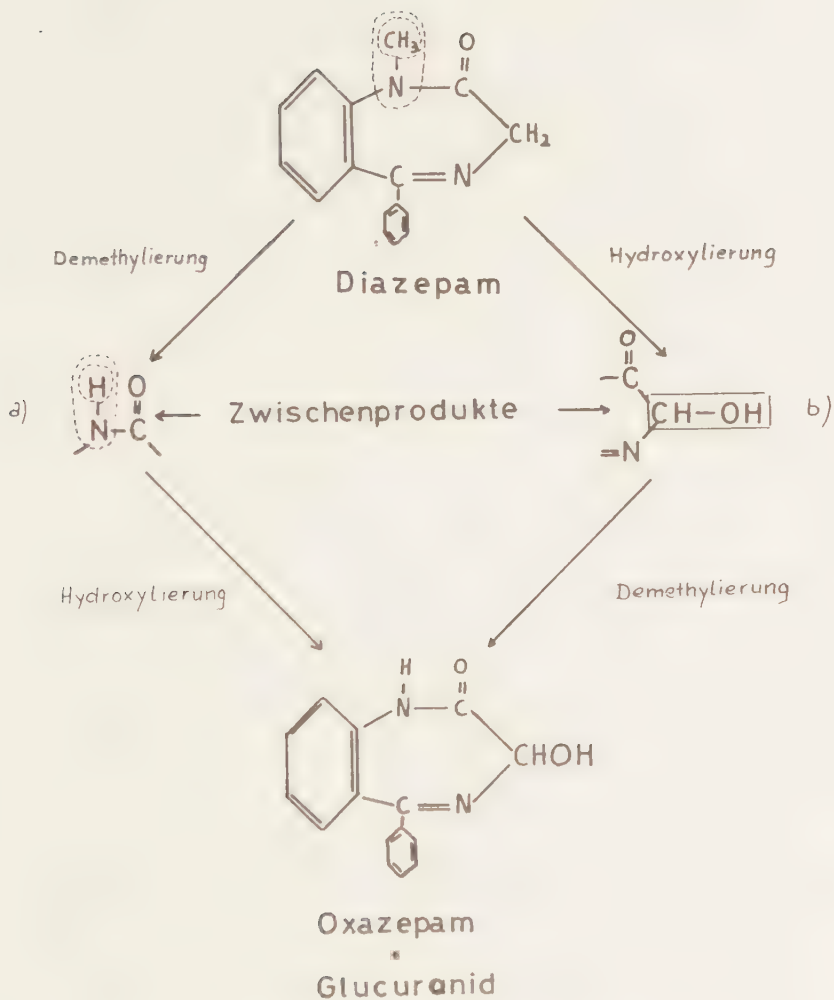


Abb. 43:
 Mögliche Wege der metabolischen Umwandlung von
 Diazepam (nach ZBINDEN und RANDALL, 1967)

Im Stoffwechselprozess soll, wie im Schema (s. Abbildung 43, Seite 230) nach ZBINDEN und RANDALL (1967) dargestellt, eine Umwandlung des Diazepam auf zwei verschiedenen Wegen möglich sein, die letztlich beide a) nach N-demethylierung und Hydroxylierung sowie b) nach Hydroxylierung und N-demethylierung über Zwischenprodukte, zum Ausscheidungsprodukt Oxazepam führen, das an Glucuronide gebunden wird. Die Ausscheidung von Diazepam soll hauptsächlich über den Urin erfolgen, wie man an der Menge des ausgeschiedenen radioaktiven Tritiums (H^3) feststellen konnte, während der Fäces nur etwa 10% der Radioaktivität enthielt - 260.

Pharmakologische Prüfung von Diazepam

Die muskelrelaxierende Wirkung von Diazepam:

Im Rutschtest an Mäusen, bei dem die Hälfte der Tiere sich an einem um 30° geneigten Gitter nicht mehr festhalten konnten und herunterfielen, zeigte Diazepam einen signifikanten muskelrelaxierenden Effekt nach einer peroralen Dosis von 25mg/kg. Im Vergleich zum Chlordiazepoxyd und Meprobamat, von denen für den qualitativ gleichen Effekt 230 bzw. 250mg/kg anzuwenden waren, erwies sich Diazepam in diesem Test als ungefähr 10 mal stärker - 328.

Die muskelerschlaffende Wirkung von Diazepam wurde während der pharmakologischen Prüfung am häufigsten an der Katze untersucht, und zwar am normalen, am anämisch oder intercolliculär dezerebrierten sowie am spinalisierten Tier - 242. An intakten Katzen beschreiben RANDALL und Mitarbeiter (1961) einen muskelrelaxierenden Effekt schon nach minimalen effektiven Dosen von 0,2mg/kg Diazepam, wobei die

Tiere wie eine "Nerzstola" um den Hals des Experimentators gelegt werden konnten. Auch in diesem Experiment hob sich die hohe Wirksamkeit von Diazepam deutlich gegenüber der von Meprobamat ab (50mg/kg).

Die schwere Rigidität nach anämischer Dezerebrierung durch Ligatur der Hirngefäße vermochte Diazepam schon durch eine intravenöse Injektion von 1,6 mg/kg zu lösen, während Meprobamat erst nach 64mg/kg, iv.,-240 und Chlordiazepoxyd nach 26mg/kg, iv., erfolgreich waren - 252.

Nach Angaben von ZBINDEN und RANDALL (1967) unterdrückt Diazepam die Rigidität an intercolliculär dezerebrierten Katzen in niedrigeren Dosen als die an anämischen Präparationen, woraus sie schließen, daß der relaxierende Effekt stärker auf eine Blockierung des Gamma- als des Alphasystems zurückzuführen ist.

Wirkungen von Diazepam auf die spinalen Reflexfunktionen:

Der homolaterale Beugereflex an der mit Chloralose-narkotisierten Katze ließ sich durch eine intravenöse Zufuhr von 0,4mg/kg Diazepam hemmen - 240. An der mit Nembutal narkotisierten und zugleich spinalisierten Katze konnte hingegen der Flexorreflex nach 0,2 und zusätzlich 0,5mg/kg, iv., nicht unterdrückt werden, da noch 78% des Ausgangswertes vorhanden blieben - 256. Erst nach einer höheren Zufuhr an Nembutal kam es zu einer wesentlich deutlicheren Reflexdepression. SCHMIDT und Mitarbeiter (1967) führen diesen Unterschied in Bezug auf die Ergebnisse von RANDALL und Mitarbeitern (1961) neben der verschiedenen Markose vor allem auf die Spinalisation

zurück, da hierdurch die tonisch hemmenden Impulse des Hirnstammes auf die Interneurone des Flexorreflexes entfallen sollen.

NGAI und Mitarbeiter (1966) beobachteten sowohl an intercölliculär dezerebrierten als auch an spinalisierten Katzen eine Reduzierung oder Hemmung des ipsilateralen sowie gekreuzten Extensorreflexes nach Diazepamdosen, die im Vergleich zu anderen Muskelrelaxantien wesentlich niedriger lagen (s. Tabelle 13). Aus Tabelle 13 ist weiterhin ersichtlich, daß Diazepam an dezerebrierten Katzen wirksamer ist als an spinalisierten, was unter den gegebenen Versuchsbedingungen primär eine supraspinale Wirkung des Diazepams vermuten ließ. Der Patellarsehnenreflex hingegen blieb auch nach kumulativen Dosen von 4 - 9mg/kg, iv., unbeeinflussbar an beiden Präparationsarten.

Tabelle 13: Vergleich der Wirksamkeit von Diazepam und anderer zentral wirksamer Muskelrelaxantien auf den Extensorreflex der dezerebrierten und spinalisierten Katze (nach Daten von NGAI und Mitarbeitern, 1966)

	Hemmung des Extensorreflexes (mg/kg, iv.) an der	
	dezerebr. Katze	spinal. Katze
Diazepam	0,05 - 0,2	3 - 10
Chlordiazepo.	10 - 30	40 - 120
Mephenesin	10 - 50	30 - 100
Medrohamat	20 - 40	80 - 100

Die von NGAI und Mitarbeitern (1966) angenommene Beeinflussung vornehmlich der reticulären Kontrolle des spinalen Reflexgeschehens durch Diazepam konnte durch die tierexperimentellen Befunde von PRZYBYLA und WANG (1968) an der intercolliculär dezerebrierten Katze weiter erhärtet werden. Eine intravenöse Zufuhr von 0,1mg/kg oder intraarterielle Zufuhr von 0,01mg/kg Diazepam in die Vertebralarterie vermochte die Bahnung oder Hemmung des Kniereflexes, die durch elektrische Reizung der entsprechenden Areale der *Formatio reticularis* auszulösen waren, zu reduzieren (s. Tabelle 14a, S. 237).

Weiterhin beobachtete man nach zweimaliger intravenöser Dosis von 0,1mg/kg Diazepam eine schrittweise Abnahme der Spontanentladungen von Neuronen der *Mittelhirnreticularis*, die man mit Hilfe von Mikroelektroden ableitete. Auch eine noch vor Diazepam-injektion auslösbare Steigerung ihrer Entladungsrate, bedingt durch *Ischiadicus*-reizung, war nicht länger nachweisbar.

Die durch akustische Reize ausgelösten Aktionspotentiale in der mesencephalen *Formatio reticularis* ließen sich nach Angaben von HERNANDEZ-PEON und Mitarbeitern (1964) an frei beweglichen Katzen mit chronisch implantierten Elektroden durch eine intraperitoneale Injektion von 5 - 10mg/kg Diazepam ebenfalls unterdrücken.

Untersuchungen von SCHMIDT und Mitarbeitern (1967) befassen sich mit der Frage, ob neben einer Hemmung der spinalen Interneurone - 234 nicht auch andere Mechanismen anzunehmen seien, wie zum Beispiel eine Steigerung der Aktivität hemmender Interneurone, die die muskelrelaxierende Wirkung von Diazepam erklären könnten.

Eine Wirkung von Diazepam (0,5mg/kg, iv.) auf das hemmende Interneuronen bei postsynaptischer Hemmung - es wurde der hemmende Reflexbogen zwischen antagonistischen Muskeln (M. quadriceps femoris - M. biceps femoris) untersucht - konnte nicht nachgewiesen werden. Hingegen zeigte sich eine deutliche präsynaptische Hemmung eines monosynaptischen Reflexes (Gastrocnemiusreflex), die man durch vorhergehende Reizung der Muskelafferenzen des Musculus biceps femoris auslöste, indem eine intravenöse Zufuhr von 0,5mg/kg Diazepam nach 20 - 30msec die Reflexamplitude maximal um 60 - 70% minderte, wobei zusätzlich durch Kontrollmessungen eine Verringerung der Erregbarkeit der beteiligten Motoneurone ausgeschlossen werden konnte.

Eindeutiger ließen sich Änderungen der präsynaptischen Hemmvorgänge durch Ableitung von Potentialen von einem peripher durchschnittenen Hinterwurzelfilament gewinnen ("dorsal root potential", s. Abbildung 44, Seite 236). Nach kleinsten mechanischen oder elektrischen Hautreizen, die nach SCHMIDT und Mitarbeitern (1967) ein ausgeprägtes präsynaptisches Hemmsystem aktivieren, registrierte man nach Diazepamzufuhr (0,5 - 1,0mg/kg, iv.) eine deutliche Zunahme der Amplituden und der Dauer der Hinterwurzelpotentiale, wodurch eine Verstärkung und Verlängerung der präsynaptischen Hemmung nachgewiesen war.

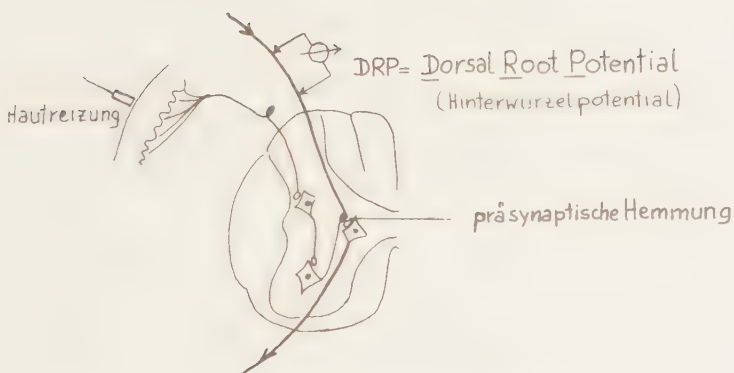


Abb. 44:
Registrierung von Hinterwurzelpotentialen einer durch feinste Hautreizungen bedingten präsynaptischen Hemmung eines monosynaptischen Reflexes (nach SCHMIDT und Mitarbeitern, 1967)

Aus ihren Ergebnissen schließen SCHMIDT und Mitarbeiter (1967), daß die muskelrelaxierende Wirkung des Diazepams auf eine Vergrößerung der präsynaptischen Hemmung proprio- und exterozeptiver Afferenzen zurückzuführen sei, unterstützt durch eine gleichzeitige Unterdrückung polysynaptischer Reflexe. Ob dieser Effekt durch eine vermehrte oder verlängerte Freisetzung der Transmittersubstanz oder ein längeres Verweilen der Transmittersubstanz an den Synapsen für präsynaptische Hemmung bedingt ist, konnte jedoch nicht geklärt werden.

Tabelle 14a: Übersicht über die spinalen und anticonvulsiven Wirkungen von Diazepam

Wirkungen von DIAZEPAM	Tierpräparat	Dosis und Applikation	Autore
- Hemmung des FR	Ka. (Chloralose)	0,4 mg/kg, iv.	2 4 1
- nur teilweise Reduzierung der FR-amplitude nach zweimaliger Zufuhr	Ka. (Nembutal)	0,2 u. 0,5 mg/kg iv.	2 5 6
- stärkere Hemmung des gekreuzten u. ipsilat. ER an der als an spin. Präparationen	dez. u. spin. Ka.	0,05 mg/kg, iv. bzw. 3-10 mg/kg, iv.	2 2 4
- gleichzeitige Reduzierung des durch Stimulierung des Ischiadicus bedingten ipsilat. FR u. gekreuzten ER	dez. Ka.	0,1 mg/kg, iv.	2 3 7
- keine Veränderung des PSR	dez. u. spin. Ka.	4-9 mg/kg, iv.	2 2 4
- Verstärkung u. Verlängerung der präsynapt. Hemmung von Motoneuronen, hingegen keinen Einfluß auf deren postsynapt. Hemmung	Ka. (Nembutal)	0,5 mg/kg, iv.	2 5 6
- Reduzierung des bahnenden u. hemmenden Einflusses auf den PSR, ausgelöst durch elektr. Reizung der Form. reticul.	dez. Ka.	0,1 mg/kg, iv. oder 0,01 mg/kg, ia.	2 3 7
- Unterdrückung der Spontanaktivität u. der durch Ischiadicusreizung gesteigerten Aktivität bahnender Neurone der Form. reticul.	"	0,1 mg/kg, iv.	2 3 7
- Abnahme der durch akustische Reize hervorgerufenen Aktionspotentiale in der mesenceph. Reticularis	bewegl. Ka. mit chron. Elektr.	5 u. 10 mg/kg, i.p.	1 3 7
- Hemmung der Pentylentetrazolkrämpfe	Mäuse	ED ₅₀ : 0,27 mg/kg, iv.	2 9 0
	"	ED ₅₀ : 1,37 mg/kg, p.o.	1 4
	Ratten	12 mg/kg, p.o.	1 4
	Kan.	0,3 mg/kg, p.o.	1 4
- Hemmung der maximalen Elektroschockkrämpfe	Mäuse	ED ₅₀ : 18,7 mg/kg, iv.	2 9 0
	"	ED ₅₀ : 6,4 mg/kg, p.o.	1 4
	Ratten	12 mg/kg, p.o.	1 4
- Hemmung der Strychninkrämpfe	Mäuse	ED ₅₀ : 16 mg/kg, p.o.	2 7 8

Die antikonvulsive Wirkung von Diazepam:

Diazepam zeichnet sich im Tierversuch an Mäusen, Ratten und Kaninchen ebenso wie Chlordiazepoxyd durch eine starke Schutzwirkung gegenüber Pentylen-tetrazolkrämpfen aus, die Dosen erfordern, die unter den transquilisierenden und muskelrelaxierenden Dosen liegen - 325. Die hohe Aktivität gegenüber chemisch induzierten Krämpfen soll charakteristisch für die Benzodiazepine sein, welche gerade gegenüber Pentylen-tetrazol (s. Tabelle 14a, Seite 237) sich als wirksamer erwiesen als irgend ein anderes vergleichsweise geprüftes Antikonvulsivum - 278, 290, 325.

Auch die durch Strychnin und maximalem Elektroschock induzierten Krämpfe ließen sich hemmen, jedoch erst bei höherer Dosierung (s. Tabelle 14a, Seite 237). Vergleicht man die in Tabelle 14a angegebenen Werte für die antikonvulsive Wirkung von Diazepam mit den mittleren Letalitätsdosen für Mäuse: LD_{50} 620mg/kg, p. os - 14 bzw. 57mg/kg, iv. - 290, so zeigt sich für Diazepam gerade im Metrazoltest eine große Sicherheitsspanne.

Transquilisierende, sedative und hypnotische Wirkung von Diazepam:

Die transquilisierenden Eigenschaften von Diazepam wurde an Mäusen, Ratten, Hunden und Affen geprüft - 278, 325. Das Kampfverhalten von Mäusen, die zu Paaren in einen engen Käfig gesperrt wurden und elektrische Schläge auf die Fußsohle erhielten, konnte durch Dosen (ED_{50} = 10mg/kg, p. os) gehemmt werden, die unter den muskelrelaxierenden Dosen (ED_{50} = 25mg/kg, p. os) lagen - 278.

Auch an Ratten, die durch Septumläsion bösartig und erregt gemacht wurden, konnte Diazepam durch eine intraperitoneale Zufuhr einer mittleren effektiven Dosis von 16mg/kg eine zähmende und beruhigende Wirkung entfalten - 240.

Trainierte Ratten, die gelernt hatten, durch regelmäßiges Niederdrücken einer Taste das Einsetzen eines elektrischen Schlages zu vermeiden, zeigten nach Diazepamzufuhr eine Abnahme der Betätigung der Taste, was an der Zunahme der Häufigkeit der elektrischen Schläge erkannt wurde. Das Niederdrücken einer zweiten Taste, wodurch es den Ratten ermöglicht wurde, den elektrischen Schlag zu beenden, konnte von ihnen noch über einen weiten Dosenbereich ausgeführt werden. Es zeigte sich, daß die Dosis, die eine signifikante Verlangsamung der Reaktion hervorrief, wesentlich niedriger lag als diejenige, bei der das Versuchstier nicht mehr in der Lage war, auf den elektrischen Schlag zu reagieren. Gerade in dieser Dosendifferenz erblickt man einen wesentlichen Unterschied von Diazepam gegenüber den Psychosedativa vom Typ des Pentobarbitals, bei denen die Dosen für Sedation und die für völlige Reaktionslosigkeit nahe beieinanderliegen sollen - 240. Beim Hund führte Diazepam nach peroraler Dosis von 40mg/kg vor allem zur Sedation, die 12 Stunden anhielt, jedoch nicht von Ataxie begleitet wurde - 129.

Am auffälligsten zeigte sich der psychorelaxierende Einfluß von Diazepam bei Affen, die sich normalerweise dem Menschen gegenüber aggressiv verhalten. Hier zeichnete sich "Valium" durch eine deutlich beruhigende Wirkung auf die Feindseligkeit der Affen aus, ohne deren Aktivität wesentlich herabzusetzen.

Dieser "Zähmungseffekt", die Affen wurden freundlicher und ließen sich ohne Gegenwehr berühren, unterscheidet sich von der Wirkung der Neuroleptika, zum Beispiel des Chlorpromazins, dadurch, daß sich unter ihrem Einfluß die Affen zwar ruhig verhalten, aber den sich ihnen nähernden Menschen trotzdem noch feindselig angreifen - 129.

Wirkung von Diazepam auf supraspinale Strukturen (s. Tabelle 14b, Seite 241):

In Anbetracht der charakteristischen Wirkung auf das gesteigerte emotionelle Verhalten von Tieren, haben zahlreiche Autoren den Einfluß von Diazepam insbesondere auf limbische Strukturen untersucht - 9, 137, 140, 217, 240, 252.

So führte eine intraperitoneale Injektion von 0,5mg/kg Diazepam an Katzen, denen Elektroden in verschiedenen Stellen des Gehirn chronisch implantiert waren, zu einer Verlangsamung der spontanen elektrischen Aktivität des Hippocampus, jedoch noch nicht zu einer Veränderung des Verhaltens. Nach 1mg/kg, ip., Diazepam waren die Katzen sediert und auch in anderen Teilen des limbischen Systems, besonders dem Nukleus amygdaleum und Septum registrierte man eine Reduzierung der Spontanaktivität durch das Auftreten von langsamen Wellen im EEG. Wurde die Dosis weiter auf 5mg/kg, ip., erhöht, so schliefen die Tiere ein und erst jetzt konnten langsame Wellen mit hohen Amplituden im Bereich des Cortex beobachtet werden - 240.

Auch ARRIGO und Mitarbeiter (1965), die ihre Versuche an nicht narkotisierten Kaninchen durchführten, stellten fest, daß Diazepam in niedriger Dosierung (10mg/kg, iv.) die hippocampale Spontanaktivität in eine langsamere monomorphe Aktivität ("monomorphic

- 241 -
Tabelle 14b: Übersicht über die supraspinalen Wirkungen von Diazepam

Wirkungen von DIAZEPAM	Tierpräparat	Dosis und Applikation	Autoren
- Unterdrückung der Spontanaktivität des Hypocampus, jedoch keine Veränderung des Verhaltens	nicht narkot. Ka. mit chron. Elektr.	0,5 mg/kg, i.p.	240
- Unterdrückung der Spontanaktivität im Nucl. amygdaleum, Septum frontale u. occipitalen Cortex mit zusätzlicher Sedation	"	1 mg/kg, i.p.	240
- weitere Reduzierung der Spontanaktivität zu langsamen Wellen mit hohen Amplituden im limbischen u. corticalen EEG sowie Schlafeintritt	"	5 mg/kg, i.p.	240
- Reduzierung der hippocamp. Spontanaktivität zur "monomorphic activity", jedoch keine Änderung im corticalen EEG	nicht narkot. Kan.	10 mg/kg, iv.	9
- kurze Züge langsamer Wellen im corticalen EEG	"	20 mg/kg, iv.	9
- Hemmung der hippocampalen Antworten, ausgelöst durch ipsilat. Mandelkernreizung, jedoch Bahnung der hippocampalen Antworten, ausgelöst durch contralat. Hippocampusreizung	encéphale - isolé und cerveau - isolé - Präp. der Ka.	2 mg/kg, iv.	217 140
- keine Veränderung der durch elektr. Reizung der mesenceph. Reticularis hervorgerufenen amygdalo-hippocampalen o. corticalen Antworten	"	2 mg/kg, iv.	217
- Unterdrückung der durch Hippocampus- u. Mandelkernreizung ausgelösten Krampfpotentiale im EEG	frei bewegl. Ka.	5 mg/kg, p.os 5 o. 10 mg/kg, i.p.	252 137
- keine deutliche Beeinflussung der durch Cortexreizung bedingten Krampfpotentiale im EEG	"	20 mg/kg, p.os	252
- Hemmung der Krampfpotentiale im Mandelkern u. Neocortex sowie Unterdrückung der klin. Krämpfe nach kombinierter Zufuhr von Ach. u. Eserin in den Mandelkern	frei bewegl. Ka. mit Impl. Mandelkern	5 o. 10 mg/kg, p.os	137
- Hemmung der Krampfpotentiale im Hypothalamus u. Mandelkern, bedingt durch Läsion des Posterohypothalamus	Ka.	5 o. 10 mg/kg, p.os	137
- Reduzierung der durch Stimulierung des Nucl. lat. thalami ausgelösten Krampfpotentiale, hingegen keine Veränderung von corticalen Krampfpotentialen nach Cortexstimulierung	unbewegl. Ka.	1 u. 10 mg/kg, iv.	251
- Anstieg der Reizschwelle zur Auslösung einer corticalen Arousalreaktion während Reizung des Corpus amygdaleum und Hypothalamus	nicht narkot. Kan.	5 o. 10 mg/kg, iv.	9
- leichte, doch signifikante Erhöhung der Reizschwelle zur Auslösung einer Arousalreaktion während elektr. Reizung der Mittelhirn reticularis	Kan.	5-20 mg/kg, iv.	9
- keine Veränderung der Reizschwelle zur Auslösung von rekrutierenden Antworten im Nucl. med. thalami	Kan.	5-20 mg/kg, iv.	9
- 50%ige Verminderung des durch Hypothalamusreizung bedingten Blutdruckanstiegs	Ka.	1 mg/kg, iv.	252

activity") umwandelt, während leichte Veränderungen (kurze Züge langsamer Wellen) im corticalen EEG erst nach höheren Dosen (20mg/kg, iv.) anzutreffen waren.

MORILLO (1962) und ELWICH und Mitarbeiter (1962) beobachteten sowohl an Encephal~~is~~olè- als auch an Cerveau isolè-Präparationen der Katze, daß Diazepam durch 2mg/kg, iv., deutlich die Antworten im ventralen Hippocampus nach Stimulierung des ipsilateralen Mandelkerns unterdrückt, jedoch die Antworten, die an der gleichen Stelle durch Stimulierung des contralateralen Hippocampus ausgelöst wurden, entweder unverändert oder gesteigert sind. Man schließt aus diesem Befund, daß Diazepam den Nucleus amygdaleum hemmt, den Hippocampus jedoch gleichzeitig bahnt. Die Möglichkeit, daß die beobachteten Effekte am Mandelkern und Hippocampus eventuell durch eine Beeinflussung mesencephaler oder diencephaler Mechanismen zurückzuführen sei, wurde ebenfalls von MORILLO (1962) untersucht. Durch Reizung des Nucleus ventralis anterior thalami ließen sich rhythmische Entladungen im Hippocampus und Amygdaleum ableiten. Die hemmende Wirkung von Diazepam, die am Mandelkern durch Unterdrückung dieser Antworten demonstriert werden konnte, fehlte am Hippocampus, so daß man die Möglichkeit einer primären Wirkung auf den Thalamus ausschloß. Auch nach repetetiver Reizung der Mittelhirnreticularis konnte nach Diazepamzufuhr keine Veränderung der amygdalo-hippocampalen oder elektrocorticalen Antworten registriert werden.

HERNANDEZ-PEON und Mitarbeiter (1964) sowie SCHALLEK und Mitarbeiter (1964) lokalisieren ebenfalls Angriffspunkte von Diazepam am Limbischen System, und zwar

vorwiegend am Hippocampus und Nucleus amygdaleum. So konnten hippocampale und amygdale Krampfantladungen, bedingt durch lokale elektrische Reize, an frei beweglichen Katzen unterdrückt werden (s. Tabelle 14b, S. 241). Diazepam vermochte auch chemisch induzierte Krampfantladungen im Mandelkern und Neocortex der Katze zu hemmen und unterdrückte klonische Muskelkrämpfe während der kombinierten Einführung von Acetylcholin und Eserin in den Mandelkern der Katze - 137.

Neben dem Limbischen System scheint Diazepam auch die Strukturen des Hypothalamus deutlich zu beeinflussen - 9, 137, 252, 325. HERNANDEZ-PEON und Mitarbeiter (1964) beschreiben nach Diazepamzufuhr eine Hemmung von Krampfpotentialen im Hypothalamus und Nucleus amygdaleum, die durch eine Läsion des posterioren Anteils des Hypothalamus bedingt waren, und SCHALLEK und Mitarbeiter (1964) konnten durch Injektionen von 1mg/kg Diazepam eine Verminderung des durch Hypothalamusreizung bedingten Blutdruckanstiegs um 50% herbeiführen.

ARRIGO und Mitarbeiter (1965) beobachteten an nicht narkotisierten Kaninchen, ZBINDEN und RANDALL (1967) berichten über Versuche an der Katze, daß durch Diazepam die Reizschwelle zur Auslösung einer allgemeinen Weckreaktion sowohl im Hypothalamus als auch im Mandelkern deutlich angehoben wird (s. Tabelle 14b) und daß hingegen nur ein mäßiger Schwellenanstieg in der Formatio reticularis oder im Cortex für den gleichen Effekt zu verzeichnen ist. Die angeführten Autoren schließen aus ihren Befunden, daß der Nucleus amygdaleum und der Hypothalamus eine zentrale Rolle im Wirkungsmecha-

nismus einnehmen, durch deren Dämpfung der transquillisierende Effekt zum Ausdruck kommen soll. Während die Arousalreaktion durch Diazepam nur bei Aktivierung des Mandelkerns oder des Hypothalamus eindeutig und bei elektrischer Stimulierung der mesencephalen Reticularis nur leicht gedämpft wurde, konnte keine Beeinflussung der rekrutierenden Antworten festgestellt werden, die man durch niederfrequente Reizung des medialen Thalamus ausgelöst hatte - 9.

Eine Wirkung von Diazepam auf den Thalamus ist nach Ansicht von ZBINDEN und RANDALL (1967) noch nicht hinreichend genug erwiesen. Lediglich SCHALLEK und KUEHN (1963) beschreiben eine Reduzierung der durch elektrische Stimulierung des Nucleus lat. thalami hervorgerufenen Krampfpotentiale im Thalamus durch 1mg/kg, iv., Diazepam. Doch eingedenk des komplexen, multineuronalen Aufbaues des Thalamus halten ZBINDEN und RANDALL eine Beeinflussung dieses Systems dennoch für wahrscheinlich.

Allgemeine pharmakologische Wirkungen von Diazepam: Diazepam übt ebenso wie Chlordiazepoxyd keine oder eine nur sehr schwache Wirkung auf das periphere autonome Nervensystem aus - 240, 278, 325. So konnte, falls überhaupt, nur eine sehr schwache anticholinerge Wirkung beschrieben werden, der man die nur selten auftreten-den typischen anticholinergen Nebenwirkungen wie Tachycardie, trockener Mund, verschwommenes Sehen oder Schwierigkeiten beim Harnlassen zuschreibt - 325.

Bei Hunden unter Pentobarbitalnarkose wurden nach "Valium" nur geringfügige kardiovaskuläre Effekte registriert. Niedrige Dosen (4mg/kg, iv.) führten lediglich zu einer flüchtigen Abnahme des Blutdrucks

(10mmHg für 1 Minute). Die gleiche Dosis hatte jedoch keinerlei Effekte auf die Blutdruckeffekte von Adrenalin, Serotonin sowie auf Carotisverschuß oder zentrale Vagusreizung. Eine höhere Dosierung (15mg/kg, iv) rief eine Blutdrucksenkung von 24mmHg für 3 Stunden sowie eine Verminderung der Herzfrequenz von 47/min. hervor. Auch an der narkotisierten Katze waren nach 0,5 - 4mg/kg, iv., Diazepam keine wesentlichen Änderungen des Blutdrucks und seiner Regulationsmechanismen zu verzeichnen - 242.

Untersuchungen auf eine endokrine Wirksamkeit von Diazepam zeigten selbst im hohen Dosenbereich an Ratten keine androgenen, anabolischen, antiandrogenen, östrogenen, antiöstrogene, progestative, antiprogestative oder thymolytische Aktivitäten - 240.

Diazepam zeigte ebenfalls nur eine geringe Wirkung auf die glatte Muskulatur. Am isolierten Meerschweinchendünndarm erwies sich Diazepam als 5 mal schwächer wirksam als Papaverin oder Benadryl, um die durch Serotonin oder Histamin erzeugten Kontraktionen zu unterdrücken. Auch an der isolierten Samenblase der Ratte konnte ein schwacher Effekt erst in hohen Dosen auf die durch Noradrenalininjektion ausgelösten Kontraktionen beobachtet werden - 242.

Toxizität und Nebenwirkungen von Diazepam:

Diazepam besitzt ebenso wie Chlordiazepoxyd nur eine geringe Toxizität. In ausgedehnten chronischen Experimenten an Ratten, Hunden und Affen zeigte diese Substanz keine spezifischen toxischen Wirkungen - 278. So wurden orale Tagesdosen von 20 - 240mg/kg für länger als 6 Wochen gut von Ratten vertragen. Dabei konnten weder deutliche Störungen im Wachstum und

Blutbild, noch makroskopische oder mikroskopische Veränderungen im Gewebe nachgewiesen werden. Hunde, die orale Dosen von 10 - 40mg/kg pro Tag länger als 6 Wochen erhielten, zeigten keine deutlichen Veränderungen im Körpergewicht, Blutbefund, in den Leber- und Nierenfunktionsproben oder der Organstruktur. Bei Seidenaffen, denen 5 - 40mg/kg Diazepam für 3 Monate zugeführt wurden, traten neben einem deutlich zähmenden Effekt keine Zeichen von Unverträglichkeit auf - 242, 278.

Auch für den Menschen erwies sich Diazepam als nur gering toxisch. 900 - 950mg Diazepam, die bei Suizidversuchen eingenommen wurden, führten in den meisten Fällen lediglich zu Ataxie, Schläfrigkeit oder Schlaf - 325.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die nach Diazepameinnahme beim Menschen beobachtet wurden, leiten sich von den ZNS-hemmenden und muskelrelaxierenden Eigenschaften dieser Substanz ab und werden als Sedation, Schläfrigkeit oder leichte Ataxie registriert. Nach höherer Dosierung ergeben sich vor allem Benommenheit, Schwindel oder Schwächegefühl, und auch depressive Wirkungen auf das autonome Nervensystem sind anzutreffen wie leichte Blutdrucksenkung und Mundtrockenheit - 310, 325.

Über toxische Reaktionen wie Agranulozytose, Thrombozytopenie allergische Hauterscheinungen oder Leberschädigungen ist nur in wenigen Einzelfällen berichtet worden - 325.

Eine Gewöhnungs- und Suchtgefahr scheint nach den bisherigen Angaben in der Literatur gering zu sein.

Akute Entziehungssymptome wurden nur selten beobachtet - 32%.

Klinische Prüfung von Diazepam

Bei pyramidalen und extrapyramidalen Bewegungsstörungen:

Auf Grund der muskelrelaxierenden, reflexhemmenden und gleichzeitig emotional dämpfenden Eigenschaften von Diazepam lag es nahe, dieses Medikament auf seine Wirkung bei Spastizität, Rigidität, Hyperkinesen sowie psychischen Symptomen in Fällen von zerebralen und spinalen Schädigungen verschiedenen Ursprungs zu untersuchen. Eine Reihe von Veröffentlichungen befassen sich darum mit der Behandlung spastischer Paresen verschiedenster Ätiologie, des Rigor oder choreatischer und athetotischer Bewegungsunruhe - 10, 45, 86, 90, 107, 136, 178, 211, 222, 244, 254, 264, 287.

Wirkung auf Spastizität:

Zur objektiven Darstellung der Wirkung von Diazepam auf die Spastizität bedienten sich SCHLÄPFER und MUMENTHALER (1964) des Pendelversuchs, wobei am sitzenden Patienten in einem verdunkelten Raum das freie Pendeln des Unterschenkels mit Hilfe eines am Fuße befestigten Lämpchens und einer Kamera registriert wurde. Bei einem Drittel der untersuchten Fälle (11 von 33 Patienten) konnte nach oraler Verabreichung von 15 - 30mg "Valium" eine Besserung erzielt werden. Die Spastizität nahm dabei in einem individuell verschiedenen Ausmaß langsam im Verlauf der ersten beiden Wochen ab. Bei intravenöser Anwendung von "Valium" (0,7 - 0,8 ml) sprach die Hälfte der Patienten (13 von 22 Patienten) günstig an, wobei die Spastik schlagartig abnahm und für 2 Stunden gelöst werden konnte. Im Vergleich dazu traten an normalen

Versuchspersonen nach intravenöser Zufuhr von 1 ml "Valium" keine sichtbaren Veränderungen im Pendeltest auf. Eine Muskelschwäche registrierte man bei peroraler Gabe häufiger als bei intravenöser Injektion, soll aber im Gegensatz zur Zoxazolamintherapie - 5 nie mit der Abnahme der Spastizität ansteigen. Somit läßt Diazepam in der oben angegebenen Dosierung die nicht vom Krankheitsprozeß betroffenen Anteile der Muskulatur unbeeinflußt und vermag durch Lösung der oft schmerzhaft verspannten Muskulatur eine entkrampfte, besser koordinierte und flüssigere Motorik herbeiführen.

Klinische Erfahrungen zeigten, daß "Valium" bei spastischen Paresen sowohl zentraler als auch spinaler Genese den erhöhten Muskeltonus zu senken sowie die Rigidität und Spastik weitgehend zu lösen vermag - 45, 222, 244, 287. Die muskelrelaxierende Wirkung trat im allgemeinen vor der psychotropen Wirkung auf, so daß der Antrieb nicht zu stark gesenkt und keine allzu große Sedation hervorgerufen wurde - 287; dennoch erweist sich nach BRUCK und Mitarbeitern (1964) die Einstellung einer optimalen Dosis als recht schwierig, da die oft individuell verschieden starke Sedierung des Patienten einer Dosiererrhöhung zumeist eine Grenze setzte. Nach Ansicht von NEUBAUER und NECHWATAL (1964) ist "Valium" zwar nicht in der Lage, einzelne bisher bewährte konservative Maßnahmen zu ersetzen, doch soll es zur Erleichterung pflegerischer und physiotherapeutischer Maßnahmen dienen und durch eine Steigerung der verbliebenen körperlichen, intellektuellen und psychischen Funktionen die schwere Krankheit bestmöglich kompensieren.

In diesem Zusammenhang ist weiterhin die Feststellung von REIT (1964) von Bedeutung, daß "Valium" bei

individuell richtiger, zentral dämpfender Dosierung eine Leistungssteigerung der Patienten ermöglicht. Diese Ansicht wird durch psycho-pharmakologische Tests von KOHLMANN und RETT (1964) unterstützt. Man untersuchte die Wirkung von "Valium" auf die Aktivität, Affektivität, Konzentration, Aufmerksamkeit, Motorik und die Leistungsfähigkeit hirngeschädigter Kinder. Psychisch bewirkte die Medikation eine Abnahme der Affektivität (Reizbarkeit, Aggressivität), ohne dabei die Aufmerksamkeit zu hemmen und die intellektuelle Leistungsfähigkeit zu vermindern. Motorisch konnte die Spastizität verringert und die pathologischen Bewegungsabläufe verlangsamt werden, so daß eine allgemeine Leistungssteigerung ermöglicht wurde.

Nach BRUCK und Mitarbeitern (1964) läßt sich durch Diazepam (5 - 20mg iv.) eine deutliche Minderung der Tonussteigerung ohne faßbare Änderung der Reflexverhältnisse feststellen, während RETT (1963) annimmt, daß durch Verminderung der durch körpereigene Reize (z.B. Schreckreaktion, Wachzustand) oder Fremdreize gesteigerten Reflexaktivität die Fähigkeit der Bewegungskoordination verbessert wird.

Elektroencephalographisch ließen sich keine eindeutigen charakteristischen Veränderungen im Hirnstrombild des Spastikers zeigen, so daß die Verringerung der oftmaligen Krampfneigung des Spastikers nicht auf eine antikonvulsive Wirkung des Diazepams zurückgeführt werden konnte - 244.

Bei extrapyramidalen Störungen:

Über günstige therapeutische Ergebnisse mit Diazepam wird auch bei extrapyramidalen Bewegungsstörungen

sowohl beim hyperkinetischhypotonen Syndrom: Chorea, Athetose, Ballismus, Torsionsdystonie, Torticollis, spasticus - 46, 86, 90, 107, 136, 244, als auch beim parkinsonistischen Rigor berichtet - 46, 136, 257.

Elektromyographisch ließ sich an Hirngeschädigten mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen 30 Minuten nach intramuskulärer Injektion von "Valium" eine Abnahme der Muskelaktionsströme bis zur völligen Muskelruhe nachweisen. Die Aktionsströme kehrten nach Absetzen des Medikaments oder nach Übergang auf ein Placebo innerhalb von 48 Stunden zurück. Auch ein verbesserter phasischer Verlauf aktiver Bewegungen konnte im Elektromyogramm beobachtet werden - 86.

Häufig diente eine Registrierung der Feinmotorik durch den Schreibtest als Indikator der Diazepamwirkung auf extrapyramidale und pyramidale Störungen - 10, 46, 107, 178, 244. So konnte GLOGOWSKI (1963) nach mehrmaliger Prüfung zahlreicher Präparate zeigen, daß einzig "Valium" in der Lage war, den athetotisch gestörten Schreibmechanismus signifikant zu bessern. Nach Untersuchungen von RETT (1963) wurde eine choreatische oder athetotische Bewegungsunruhe nach Ausmaß und Frequenz für die Dauer der "Valium" - Medikation deutlicher eingedämmt als Störungen im Sinne pyramidalen Spastik, wobei besonders die spastischen Hemi- und Diplegien die schwächsten Resultate zeigten. Daraus folgert er, daß der Einfluß von Diazepam auf das striopallidäre System stärker sei als auf pyramidale Bahnen.

BRUCK und Mitarbeiter (1964) nehmen an, daß bei den hyperkinetischen Syndromen durch eine Reduktion der

emotionellen Stimulierung die Bewegungsunruhe vermindert wird, die sich durch affektive Einflüsse wesentlich verstärken soll.

Der Rigor des Parkinsonsyndroms konnte durch eine relativ niedrige Dosierung an oral zugeführtem "Valium" (3 mal 2mg pro Tag) oder intravenös nach Einzeldosen von 5 - 10mg an 7 von 13 Patienten deutlich verringert werden. Der Tremor hingegen ließ sich nicht oder nur gering auf Grund einer psychischen Dämpfung reduzieren - 46. Bei Patienten mit starker Akinese erscheint den genannten Autoren jedoch eine Diazepammedikation nicht indiziert, da die Akinese durch eine diazepambedingte "Reduktion der affektiven Stimulierung" verstärkt werden könnte, da die Affektlage über limbische, thalamische und corticale Neuronenkreise Einfluß auf die thalamo-corticale Rigorsteuerung nimmt (s. auch Teil B, II).

Bei Epilepsie:

Die auf Grund der Tierexperimente erwartete Wirksamkeit von Diazepam in der Klinik der Epilepsie konnte nur zum Teil bestätigt werden. Nach den Erfahrungen von HEPPNER (1964) zeigt sich nur gelegentlich eine Abnahme der Anfallshäufigkeit vorwiegend bei fokalen Epilepsien, so daß er allgemein die Anwendung von Diazepam lediglich in Verbindung mit den üblichen Antikonvulsiva empfiehlt.

Über günstigere Ergebnisse in der Anfallsbehandlung der Epilepsie mit "Valium" berichten TSCHICALOFF (1965), BAMBERGER und MATTHES (1966) sowie MÜLLER und Mitarbeiter (1966). So zeigten sich klinisch wie auch elektroenzephalographisch nach intramuskulärer oder intravenöser Verabreichung von Diazepam

- 15 -

gute Therapiemöglichkeiten bei verschiedenen Formen des Status epilepticus. TCHICALOFF (1965) erzielte nach zweimaliger intramuskulärer Injektion von 10mg "Valium" auch in schweren Fällen zum Teil Anfallsfreiheit. BALBERGER und MATTHES (1966) erreichten durch eine einmalige intravenöse Injektion von 4mg Diazepam bei 16 von 30 Patienten eine sofortige und dauerhafte Unterbrechung der Statusanfälle, während bei den übrigen 14 Patienten nach 15 Minuten bis 2 Stunden ein Rezidiv auftrat, das aber bei 6 von ihnen nach nochmaliger Injektion ebenfalls zum Dauererfolg führte. Zugleich kam es mit dem klinisch sichtbaren Erfolg zu einem Verschwinden der Krampfpotentiale im Elektroencephalogramm.

Auch MÜLLER und Mitarbeiter (1966) beobachteten nach 10mg, iv., 4 "Valium" klinisch und hirnelektrisch eine prompte Unterbrechung der Krampfanfälle beim Status epilepticus, doch auch sie weisen bei der kurzen Wirkungsdauer von Diazepam (ungefähr 1 Stunde bei 10mg "Valium") auf eine oftmals notwendige Wiederholung der Injektion hin, um eine dauerhafte antiepileptische Wirksamkeit zu erhalten.

Bei Muskelspasmen peripherer und rheumatischer Genese: Eine Reihe von Untersuchungen läßt erkennen, daß Diazepam die Muskelspasmen nach Frakturen, Traumen oder Operationen, bei Bandscheibenschäden, Lumbal- oder Cervicalsyndrom, bei entzündlichen und rheumatischen Gelenkerkrankungen sowie Neuritiden auf Grund seiner muskelrelaxierenden Eigenschaften zu lösen und die physikalische Behandlung wirksam zu unterstützen vermag - 34, 45, 90, 136, 161, 173, 211, 214, 230.

Da neben den schmerzbedingten reflektorischen Muskel-

verspannungen beim Rheumatiker auch häufig psychische Alternativen im Vordergrund stehen, vermag Diazepam auf Grund seiner psychotropen Wirkung beruhigend auf die Psyche einwirken und gleichzeitig durch die Dämpfung der Affektivität im limbischen System zur Minderung der Muskelverspannungen beitragen - 34, 214. Akute und chronische Muskelspasmen und die damit verbundenen Schmerzen ließen sich durch Diazepam (3 - 4mal 2mg und 3mal 10mg) wirkungsvoll lösen. Die Beweglichkeit der Gelenke nahm zu, so daß die Durchführung einer physikalischen und balneologischen Therapie weitgehend erleichtert wurde - 90, 161, 173, 230.

Da Diazepam keine eigentliche analgetische Wirkung besitzt, konnte eine Beseitigung der Schmerzen zumeist nicht erreicht werden. Doch vielen Patienten wurde durch das Nachlassen von Steifigkeit und Krämpfen der Muskulatur die Schmerzen erleichtert, die durch das zusätzliche Schwinden der angstbetonten Schmerzerwartung ihren "dramatischen katastrophalen Inhalt" verloren - 136.

Bei psychischen Störungen:

Sie stellen das Hauptindikationsgebiet von Diazepam dar. Zahlreiche Publikationen befassen sich darum mit der Wirkung dieses Medikaments bei Erregungs-, Angst- und Depressionszuständen, wie sie organische Erkrankungen begleiten können, bei psychosomatischen und funktionellen Beschwerden, insbesondere bei vegetativen Dysregulationen, Neurasthenie, Organneurosen, die in emotionellen Spannungen und Angstzuständen ihren Ursprung haben - 33, 45, 46, 84, 90, 113, 115, 163.

In der Psychiatrie vermag Diazepam nicht nur die angstbetonten Spannungen, Unruhe und depressiven Verstimmungen günstig zu beeinflussen, sondern auch

die oftmals hierdurch bedingten Neurosen. Die Angst läßt nach, emotionelle Reaktionen treten zurück, so daß es zu einer Entlastung des vegetativen Systems und damit zum Schwinden somatischer Symptome kommt. Man berichtet weiterhin über Erleichterung in der Psychotherapie, Behebung von Einschlafstörungen, über zunehmendes Interesse an der Umwelt und in manchen leichten Fällen über Wiederaufnahme der täglichen Arbeit sowie Resozialisierung. Nach durchschnittlich 5 - 20mg oral zugeführtem Diazepam kann es zu anfänglicher Sedierung kommen, die mit oder ohne Dosisreduktion nach einigen Tagen zurücktritt, jedoch nicht zur Beeinträchtigung des Bewußtseins oder des sensorischen Systems führen soll - 45, 46, 84, 113, 115, 163, 211.

Eine antipsychotische Wirkung besitzt Diazepam offenbar nicht: Bei endogenen Geistesstörungen des schizophrenen Formenkreises sowie bei Wahnvorstellungen vermochte es lediglich zur Minderung von Angst, Erregung, Unruhe und Aggression beitragen. "Valium" potenzierte jedoch die dämpfende Wirkung von Neuroleptika, so daß diese schon in niedrigen Dosen wirksam wurden - 46, 113, 123.

Bei chronischen Alkoholikern vermochte Diazepam Entziehungserscheinungen wie Verstimmung, Erregung, Unruhe, Spannung und Einschlafstörungen zu mindern - 183. KRYSPIN-EXNER (1964) beschreibt, daß bei 240 Patienten für die Dauer bis zu einem Jahr, bei manchen auch als Dauertherapie, eine tägliche Dosierung von 20 - 30mg "Valium" die besten Ergebnisse in der Behandlung der Abstinenzsymptome erreicht werden konnten, wobei eine Gewöhnung nur sehr selten verzeichnet wurde. Der alkoholische bedingte Tremor und

die Erscheinungen des Alkoholdelirs sollen dagegen nicht in befriedigender Weise auf Diazepam ansprechen, teilweise wird sogar wegen der eventuell zu erwartenden Potenzierung der Alkoholwirkung von einer Diazepamanwendung abgeraten - 84, 113, 235.

In der Inneren Medizin kann Diazepam zur Behandlung psychosomatischer Störungen des Gastrointestinaltraktes empfohlen werden - 223, 270. Bei Menschen, deren Gastrointestinaltrakt besonders empfindlich auf innere emotionelle Spannungen reagierte, ließen sich besonders bei irritabilem Colon gute Erfolge schon mit niedrigen Dosen an "Valium" erzielen - 223. Auch für SPIEGELBERG (1966) gewinnt die Behandlung mit Diazepam an Bedeutung, je mehr die Magen-Darm-Symptome auf psychisch-nervöse Beeinflussung zurückzuführen sind.

Ebenso können cardiovasculäre Störungen nach Ansicht von PLANCHEREL und BONARD (1965) erfolgreich mit Diazepam behandelt werden. So konnte "Valium" an 30 Patienten durch die erforderliche Beseitigung von Angstzuständen und einer Besserung des psychischen Allgemeinzustandes eine gute Ausgangsbasis für die Therapie von Myocardinfarkten, Angina pectoris, paroxysmaler Tachycardie, Herzflimmern oder zerebralen und peripheren atherosklerotischen Störungen schaffen. MAIER (1964) führt aus, daß Diazepam in der Dosierung von 15 - 60mg pro Tag bei Herzinfarkten Beruhigung und Entspannung ohne wesentliche Beeinträchtigung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz herbeiführe. Auch HARDER (1964) nimmt an, daß durch die Behebung der Angst ein psychogen erhöhter Blutdruck normalisiert werden kann.

Bei emotionell ausgelöster Atemnot vermochte "Valium" oftmals die Atemnot beim Asthmaanfall oder des Emphysematikers wie auch die emotionell bedingte Hyperventilation günstig zu beeinflussen - 138. Nach LLOZSCH und WITEK (1964) kommt es durch 10mg, iv., "Valium" bei normalen Patienten zur "Sedierung der Atmung" (ruhige, tiefe Schlafatmung) ohne Verminderung der Sauerstoffaufnahme, der Vitalkapazität und der Sekundenkapazität. Als günstig ist nach ihrer Meinung die beruhigende Wirkung auf emotional bedingte Hyperventilation beim Asthma bronchiale junger Leute zu werten, Vorsicht hingegen soll beim dekompensierten Emphysem und bei alten Patienten mit schwerer Zerebralsklerose, die unter Cheyne-Stoke -ähnlicher Atemstörung leiden, geboten sein, da es hierbei durch eine sedierte Atmung zu einer weiteren Verschlechterung der Sauerstoffversorgung kommen kann.

Auch in der Anaesthesie, besonders auf dem Gebiet der Prämedikation erbrachte die klinische Prüfung von Diazepam günstige Ergebnisse. Entsprechend den von LUTZ (1966) aufgestellten Kriterien zur Beurteilung eines Präanaesthetikums lassen sich für Diazepam folgende Prüfungsergebnisse aufzeigen:

1. Obwohl Diazepam kein Schlafmittel ist, erleichtert es das Einschlafen durch Ausschaltung emotioneller Spannungen, so daß ein ununterbrochener, ruhiger Nachtschlaf vor dem Operationstag gewährleistet wird - 43, 203.
2. Durch die Lösung von Angst- und Spannungszuständen führt Diazepam vor der Operation zu einem ausgeglichenen Allgemeinzustand mit guter vegetativer Ausgangslage - 203.
3. Eine Beeinflussung des Kreislaufes ist nicht oder nur geringfügig gegeben - 19, 43, 44, 185, 203, 228,

- so daß Diazepam zur Narkoseeinleitung vor Herzoperationen besonders indiziert erscheint - 185.
4. Der Verbrauch an Anaesthesiemitteln zur Narkoseeinleitung kann niedrig - 43, 203, der zur Muskelrelaxation und Aufrechterhaltung der Narkose im Vergleich zu bisher angewandten Narkoseverfahren ebenfalls erniedrigt - 43, 284 oder gleich gehalten werden - 203.
 5. Postoperativ zeichnet sich Diazepam durch eine Verminderung der zum Beispiel nach Barbituratgebrauch bekannten Nachwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen - 203 sowie durch das Ausbleiben des Nachschlafes aus - 44.

Auch intraoperativ fand Diazepam Anwendung als Kombinationsnarkose bei der Neuroleptanalgesie, indem es als Ersatz des adrenolytisch wirksamen Dihydrobenzperidols, das den vasokonstriktorischen Effekt des Adrenalins aufhebt, signifikant den intraoperativen Blutverlust zu senken vermochte - 19.

Zusammenfassend läßt sich aus den pharmakologischen und klinischen Prüfungsbefunden für Diazepam ein ähnliches Wirkungsspektrum wie für Chlordiazepoxyd ableiten, dessen transquilisierende, hypnogene, muskelrelaxierende und antikonvulsive Wirkung jedoch stärker ausgeprägt ist, als die des ersten Derivates aus der Stoffklasse der Benzodiazepine.

Wie in Abbildung 45, Seite 258, dargestellt, ist der Hauptangriffspunkt von Diazepam am Limbischen System. Der zähmende Effekt im Tierversuch wie auch die signifikante Unterdrückung emotioneller Spannungen im klinischen Bereich treten in deutlich niedrigeren Dosen auf, als der muskelrelaxierende Effekt. Auch die Hemmung des Pentylenetetrazol- und Strychnin-

krampfes erfordert Dosen, die unter denen liegen, die zur Muskeler schlaffung im Tierexperiment notwendig waren.

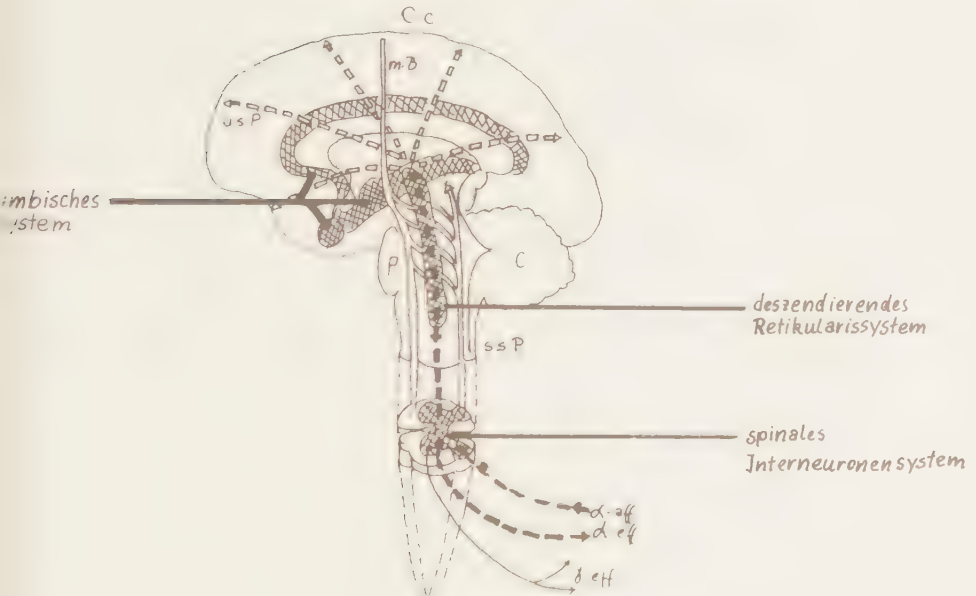


Abb. 45:
Hauptangriffspunkte von Diazepam am ZNS

Die ausgeprägte Muskelrelaxation ist wahrscheinlich in erster Linie auf eine Hemmung der polysynaptischen Bahnen des reticulospinalen Systems zurückzuführen, da eine Hemmung der spinalen Reflexe am spinalisierten

Tier erst nach höherer Dosierung zu erreichen ist als am dezerebrierten. Die Blockierung der spinalen Reflexfunktion mag durch eine Vergrößerung und Verlängerung der präsynaptischen Hemmung bedingt sein.

Diazepam zeigt geringe Wirkungen auf kortikale Zentren und auf die Weckreaktion erst in relativ hohen Dosen, so daß Bewußtsein, Reaktions- und Leistungsfähigkeit wenig gestört sind.

Allgemeinpharmakologisch übt Diazepam keine oder eine nur geringe Wirkung auf das kardiovaskuläre System (Blutdruck, Pulsfrequenz), die Atmung oder das endokrine System aus. Die Toxizität sowie die Nebenwirkungen werden als gering bewertet. Die herausragenden psychorelaxierenden Eigenschaften lassen die Anwendung von Diazepam nicht nur auf psychiatrischem Sektor als günstig bewerten, sondern auch auf anderen medizinischen Gebieten bei allen Störungen, die primär oder sekundär auf erhöhte emotionelle Spannungen zurückzuführen sind. Der muskelrelaxierende und reflexhemmende Effekt von Diazepam kann auch in der Behandlung von spastischen und hyperkinetischen Störungen wie auch bei Muskelspasmen des rheumatischen Formenkreises ausgenutzt werden. Als Antikonvulsivum ist es zur Therapie der verschiedenen Formen des Status epilepticus indiziert.

Diskussion

1. Differenzierung der zentralen Muskelrelaxantien

Den zahlreichen tierexperimentellen Daten, vor allem aber auch den klinischen Befunden, ist zu entnehmen, daß alle Pharmaka, die man als zentrale Muskelrelaxantien bezeichnet, nicht nur den Tonus der Muskulatur beeinflussen, sondern auch mehr oder minder stark dämpfend auf psychische Abläufe wirken. Um den mehr muskelrelaxierenden oder mehr transquillisierenden Wirkungscharakter der einzelnen Substanzen zu identifizieren, genügt es nicht, ihre Wirksamkeit innerhalb der jeweiligen Testmethoden untereinander zu vergleichen, da die Ergebnisse von verschiedenen Autoren unter oftmals unterschiedlichen Versuchsbedingungen erzielt wurden.

Genauere Angaben sind dann zu erwarten, wenn eine größere Anzahl von zentralen Muskelrelaxantien unter annähernd gleichen Versuchsbedingungen getestet wurden, wie es insbesondere STILLE (1962) und HOFRICHTER und Mitarbeiter (1967) durchführten. Als objektivste Methode zur Differenzierung der einzelnen zentral wirkenden Muskelrelaxantien bot sich diesen Autoren die Bildung von Quotienten an. Da mit steigender Dosierung dieser Pharmaka immer mehr nervöse Substrate des Zentralnervensystems ausfallen, kann die Reihenfolge der Funktionsausfälle durch eine Substanz, die man gegeneinander ins Verhältnis setzt und deren Verhältniszahlen man mit denen anderer Muskelrelaxantien vergleicht, eine Unterscheidung im Wirkungsbild dieser Substanzen und somit eine Differenzierung ermöglichen - 281.

Bei der Aufschlüsselung der verschiedenen Quotienten von mittlerer Hemmdosis für den Pinnareflex zur

mittleren Seitenlagendosis, die angeben, ob zuerst polysynaptische Reflexe des Rückenmarks oder aber die reticuläre Integrationsstufe für Halte- und Stellmechanismen im Hirnstamm ausfallen, tritt nach den Untersuchungen von STILLE (1962) eine bestimmte Gruppierung der Muskelrelaxantien auf. Zur ersten Gruppe mit einem Quotienten um 1, der Mephesisin, Phenprobamat und Chlorzoxazon angehören, zählen nach STILLE (1962) somit Substanzen, bei denen ein Ausfall der Stellreflexe mehr oder minder mit einem Ausfall der polysynaptischen Rückenmarksreflexe einhergeht. In die zweite Gruppe mit einem Quotienten deutlich über 1, da niedrigere Dosen für die Seitenlage als zur Hemmung des Pinnareflexes notwendig waren, ließen sich Meprobamat, Carisoprodol und Chlormezanone einordnen. Offenbar werden durch diese Substanzen auf Grund eines mehr supraspinal gelegenen Angriffspunktes eher die motorische Koordination blockiert, als polysynaptische Spinalreflexe.

Eine ähnliche Gruppierung der zentral wirksamen Muskelrelaxantien erhält STILLE (1962) beim Vergleich der mittleren Seitenlagendosis zur mittleren Hemmdosis der Kampffaktivität. Beim Phenprobamat, Chlormezanone, Mephesisin und Chlorzoxazon soll die Hemmung des Kampfverhaltens auf einen möglicherweise schon beginnenden Ausfall der Stellmechanismen zurückzuführen sein. Meprobamat, Carisoprodol und ganz besonders Chlordiazepoxyd scheinen jedoch die zentralen Substrate, die das Kampfverhalten beeinflussen, direkt zu hemmen. Dies zeigte sich auch bei der Betrachtung des Verhältnisses mittlerer Hemmdosis für den Pinnareflex zur mittleren Hemmdosis für das Kampfverhalten. Bei Meprobamat, Carisoprodol und spezifisch Chlordiazepoxyd trat in erster Linie eine Hemmung höherer nervöser Leistungen ein, während das spinale Reflexge-

schehen erst durch höhere Dosen beeinflusst wurde - 281.

Tabelle 15, Seite 263, gibt eine Übersicht über die antikonvulsiven Eigenschaften der zentralen Muskelrelaxantien gegenüber Pentylenetetrazol-, Strychnin- und maximalen Elektroschockkrämpfen. Diese Bewertung orientiert sich nicht an bestimmte Dosisangaben, sondern gibt lediglich die Tendenz eines Muskelrelaxans wieder, einen mehr oder minder ausgeprägten oder nicht vorhandenen Antagonismus gegenüber chemisch sowie elektrisch induzierten Krämpfen zu besitzen.

Auch dieser Zusammenstellung ist im wesentlichen eine gleiche Gruppierung der Muskelrelaxantien zu entnehmen wie sie oben aufgeführt wird. Eine vorwiegend antikonvulsive Aktivität gegenüber Strychnin üben demnach Mephenesin, Mephenesincarbamat, Methocarbamol, Phenprobamat und Chlorzoxazon aus. Da Strychnin, wie ich im Teilgebiet über die Prüfungsmethoden ausgeführt habe, hemmende Neuronensysteme vorwiegend auf medullärer und spinaler Ebene blockieren soll, läßt bei dieser Gruppe von Muskelrelaxantien in erster Linie auf eine Beeinflussung der reticulospinalen Anteile der Neuraxis schließen. Meprobamat, Carisoprodol, Tybamat, Chlormezanon, Chlordiazepoxyd und Diazepam weisen einen ausgeprägten Antagonismus gegenüber Pentylenetetrazolkrämpfen auf. Der Wirkort dieses Krampfgiftes ist mehr supraspinal gelegen, so daß der Einfluß dieser Muskelrelaxantien, die ebenfalls alle deutliche transquilisierende Eigenschaften besitzen, schwerpunktmäßig auf höherer Ebene des Zentralnervensystems gelegen ist.

Tabelle 15: Übersicht über die anticonvulsiven Wirkungen verschiedener zentraler Muskelrelaxantien gegenüber chemisch elektrisch induzierten Krämpfen an Mäusen

Substanz	Schutzwirkung vor		
	Strychnin	Pentylentetrazol	max. Elektroschock
<i>Mephenesin</i>	+++	+	++
<i>Meph. carbat</i>	+++	+	++
<i>Methocarbamol</i>	+++	+	++
<i>Styramat</i>	++	++	++
<i>Phenprobamat</i>	+++	++	++
<i>Meprobamat</i>	+	+++	++
<i>Carisoprodol</i>	+	++	++
<i>Tybamat</i>	+	++	+
<i>Zoxazolamin</i>	++	++	++
<i>Chlorzoxazon</i>	+++	+-	++
<i>Chlormezanon</i>	++	+++	++
<i>"Quiloflex"</i>	-	++	++
<i>Chlordiazepoxyd</i>	++	+++	++
<i>Diazepam</i>	++	+++	++

Tabelle 15: Übersicht über die anticonvulsiven Wirkungen verschiedener zentraler Muskelrelaxantien gegenüber chemisch und elektrisch induzierten Krämpfen, wobei die Zeichen lediglich die Tendenz wiedergeben: +++=gute, ++=vorhandene, +=schwache, +-=fast keine, -=keine Wirkung

HOFRICHTER und Mitarbeiter (1967) konnten in ihren Versuchen an Mäusen die Antistrychninwirkung als Kriterium einer Differenzierung der Muskelrelaxantien nicht verwerten, da ihre Ergebnisse wegen der in diesem Test gegenüber anderen Autoren unterschiedlichen Versuchsbedingungen zu verschiedenen ausfielen. Sie verglichen die Schutzwirkung einiger Muskelrelaxantien gegenüber dem maximalen Elektroschockkrampf und Pentylentetrazolkrampf. Mephenesin, Chlorzoxazon, Methocarbamol und "Quiloflex" zeigten einen deutlicheren Antagonismus gegenüber den Elektroschockkrämpfen, während die in erster Linie transquillisierend und sedativ wirkenden Substanzen wie Meprobamat, Chlormezanone und Chlordiazepoxyd eine vorwiegend gegenüber Pentylentetrazolkrämpfen gerichtete Aktivität aufwiesen.

Trotz dieser augenscheinlich vorhandenen Gruppierung der in dieser Arbeit berücksichtigten zentralen Muskelrelaxantien darf kein scharfer Trennstrich zwischen diese beiden Gruppen gezogen werden, der auf das Vorhandensein jeweils nur relaxierender oder transquillisierender Qualitäten sowie nur spinaler oder supraspinaler Angriffspunkte schließen ließe. Ein vorwiegend supraspinal gelegener Angriffspunkt eines Muskelrelaxans schließt einen spinalen Angriffspunkt nicht aus, wie durch die Benzodiazepine deutlich wird, die als Tranquilizer das spinale Reflexgeschehen stärker hemmen als zum Beispiel Mephenesin. Carisoprodol andererseits, das vorwiegend in die Reihe der transquillisierenden Substanzen eingereiht wird, zeigt sich klinisch nur als schwaches Psychorelaxans, besitzt hingegen eine ausgesprochene myotonolytische Wirksamkeit.

Die Übergänge zwischen den in erster Linie muskelrelaxierenden Stoffen und denen, die vorwiegend transquillisierend wirken, sind demnach fließend, was nach STILLE (1962) letztlich auf die Struktur der *Formatio reticularis* zurückzuführen ist. Dieses komplexe Interneuronensystem, das absteigende reticulospinale Bahnen zum spinalen Interneuronennetz entsendet und damit die Regulation des Muskeltonus sowie der Motorik wesentlich bestimmt sowie durch aufsteigende multisynaptische Bahnen zum limbischen System, Thalamus und Cortex die Psyche und das Bewußtsein entscheidend beeinflusst, beinhaltet die Möglichkeit vielfältiger Angriffspunkte am zentralen Nervensystem durch die als Interneuronenblocker wirksamen zentralen Muskelrelaxantien.

Tabelle 16: Angriffspunkte zentraler Muskelrelaxantien am ZNS nach tierexperimentellen Befunden

<u>zentrale Muskelrelaxantien</u>	<u>Angriffspunkte am ZNS</u>							
	Cortex cerebri	Thalamus	Limbisches System	Basalganglien	diff. thalamisches Projektionssystem	unspez. reticuläres Projektionssystem	reticulo-spinales System	Rückenm. polysynapt. Reflexe
Mephensesin								
Guajakolglyzerindther								
Meph. carbamat	ähnlich wie Mephensesin							
Methocarbamol								
Styramat								
Phenprobamat								
Heprobamat								
Carisoprodol								
Tybamat								
Zoxazolamin								
Chlorzoxaton								
Chlor. mezanon								
Quioflex*								
Chlordiazepoxid								
Diazepam								



ausgeprägte
Hemmung bei
relativ niedriger
Dosierung



schwache
Hemmung bei
relativ niedriger
Dosierung



Leichte
Dämpfung
erst nach
hohen Dosen



in der
angewandten
Dosis keine
Wirkung



keine Angaben
in der einschlägigen
Literatur

Einen Überblick über die zentralen Angriffspunkte der in dieser Arbeit beschriebenen Muskelrelaxantien soll die Tabelle 16, Seite 266, vermitteln. Aus der Zusammenstellung geht hervor, daß die Wirkungen dieser Stoffklasse nicht auf die *Formatio reticularis* und das Rückenmark begrenzt sind, sondern auch andere polysynaptische zentrale Systeme, insbesondere das limbische System, den Thalamus oder die Basalganglien, beeinflussen. Das Wirkungsspektrum der einzelnen Muskelrelaxantien ist jedoch schwerpunktmäßig verteilt. STILLE (1962) unterscheidet solche Stoffe, "bei denen das Wirkungsbild bestimmt wird durch Hemmung der reticulospinalen Bahnen und der spinalen Integration", und Stoffe, "deren Angriffspunkte hauptsächlich weiter rostral liegen".

In diesem Sinne lassen sich zu den ersteren Substanzen Mephesisin sowie einige seiner Derivate (Guajakolglyzerin-äther, Mephesisincarbamat, Methocarbamol, Styramat), Phenprobamat, Zoxazolamin und Chlorzoxazon zählen, die sich nach den pharmakologischen Befunden dadurch auszeichnen, daß im Vergleich zu anderen Wirkungen die polysynaptischen Reflexe durch relativ niedrige Dosen gehemmt werden, eine Antistrychninwirkung hervortritt, eine Hemmung der Arousalreaktionen sowie eine Beeinflussung des limbo-thalamo-corticalen Systems in unteren Dosenbereichen nicht nachweisbar ist.

Demgegenüber stehen Muskelrelaxantien wie Meprobat, Carisoprodol, Tybamat, Chlormezanon, "Quiloflex", Chlordiazepoxyd und Diazepam, die in niedrigen Dosen in erster Linie reticuläre, thalamische oder limbische Interneuronensysteme beeinflussen und eine ausgeprägte Antipentylentetrazolwirkung, hingegen einen schwachen oder fast fehlenden Antagonismus gegenüber Strychnin zeigen.

2. Wirkungsmechanismus der Muskelrelaxation zentraler Muskelrelaxantien

Seit der Entwicklung des Mephenesin, dessen herausragenden Effekt, nämlich die Hemmung polysynaptischer Reflexe bei relativ geringer Beeinflussung der monosynaptischen Bahnen, man entdeckte, werden zentrale Muskelrelaxantien allgemein als Interneuronenblocker charakterisiert - 21, 81. Dennoch gilt nach SALTIN (1965) eine solche Bezeichnung als nicht präzise, da eine hemmende Wirkung auf Interneurone nicht spezifisch ist, denn auch monosynaptische Reflexe und somit die Entladungen der entsprechenden Motoneurone werden vermindert, wenn auch erst bei hoher Dosierung. Darum hält er die Blockierung polysynaptischer Reflexe des Rückenmarks nicht für ein identifizierendes Charakteristikum, da auch andere Substanzen, wie zum Beispiel Barbiturate, Chloralose, Trimethadion oder Morphin, eine blockierende Wirkung auf polysynaptische Reflexe ausüben, jedoch keine oder eine nur geringe Muskelrelaxation erst nach relativ hohen Dosen hervorrufen. Somit bleibt die exakte Beziehung zwischen spinaler Interneuronenblockade und Muskelrelaxation noch unklar. Dennoch zeigen die zentralen Muskelrelaxantien eine stärkere Selektivität in Bezug auf die Hemmung des motorischen Systems im Gegensatz zu einer relativ geringen Beeinträchtigung anderer, speziell höherer Funktionen des zentralen Nervensystems, als allgemein zentraldepressorisch wirkende Pharmaka, die eine Dämpfung des gesamten Zentralnervensystems bewirken.

Der muskelerschlaffende Effekt der zentralen Muskelrelaxantien läßt sich entsprechend der heutigen Vorstellung über die Organisation des zentralen Nervensystems und die Regulierung des Muskeltonus durch

das Zusammenspiel mehrerer hypotetischer Wirkungsmechanismen erklären.

1. Alle zentralen Muskelrelaxantien zeigen eine spinale Wirkung, indem die Impulsfortleitung im Interneuronensystem zwischen dem afferenten und efferenten Schenkel polysynaptischer Reflexe gehemmt wird. Wie im physiologischen Teil dieser Arbeit beschrieben wird, erfolgt eine spinale Regelung des Muskeltonus über tonische Dehnungsreflexe, die über polysynaptische Bahnen verlaufen. Für Meprobramat - 54 und "Quiloflex" - 130 konnte an Hand von Einzelfilamentableitungen von Vorderhornwurzeln eine Abnahme der Entladungen der tonisch reagierenden Alpha-Motoneurone objektiviert werden. Noch eindeutiger ließ sich eine Unterdrückung der Entladungen der Gamma-Motoneurone nachweisen, über deren Innervation die Empfindlichkeit der intrafusalen Nuclear chain- und Nuclear bag-Fasern eingestellt werden. Somit ergibt sich die Möglichkeit einer Störung des Regelkreises für Muskelspannung durch zentrale Muskelrelaxantien an zwei Stellen, so daß eine Blockierung der Impulszufuhr zur motorischen Endplatte der extrafusalen Muskulatur erfolgt. Dadurch entfällt die Acetylcholinfreisetzung, und die Endplatte bleibt unerregt. Die elektromechanische Kopplung ist damit unterbrochen, die für die ATPase-Tätigkeit notwendige Aktivierung der Ca-Ionen unterbleibt, so daß es durch den nun voll wirksamen Marsh-Bendall-Faktor zur Hemmung der ATPase-Aktivität und somit zur völligen Erschlaffung der Muskulatur kommt.

2. Zahlreiche Experimentatoren konnten nachweisen, daß eine Hemmung des polysynaptischen reticulospinalen Systems, die ebenfalls bei den angeführten zentral wirksamen Muskelrelaxantien in mehr oder minder starkem Maße auftritt (s. Tabelle 16, S.266), in noch ausgeprägterem Maße zum Phänomen der Muskelrelaxation beiträgt.

HENNEMANN und Mitarbeiter (1949) waren noch unsicher darüber, ob die fakilitatorische oder inhibitorische Beeinflussung des spinalen Reflexgeschehens durch Mephenesin auf spinaler oder höherer Ebene des Zentralnervensystems reduziert oder blockiert wird, wo immer Zwischenneurone vorkommen, obwohl eine reine spinale Wirkung ihrer Annahme nach, die Ergebnisse zufriedenstellend erklären würden.

Später zeigten KING und UNMA (1954), daß der polysynaptische Linguomandibularreflex, der über Hirnstammzwischenneuronen abläuft, durch Mephenesin unterdrückt werden kann. Jedoch eine Wirkung auf die Formatio reticularis, deren Hemmung wesentlich zur Unterdrückung der polysynaptischen spinalen Reflexe beiträgt, konnte erst von NGAI und Mitarbeitern (1966) durch vergleichende Versuche an spinalisierten und dezerebrierten Katzen eindeutig erbracht werden: Eine Hemmung der polysynaptischen Rückenmarksreflexe erforderte am spinalen Präparat höhere Dosen als am dezerebrierten, wobei im Falle des Mephenesin doppelt so hohe Dosen notwendig waren und beim Diazepam ein Dosenverhältnis von 100:1 anzuwenden war, um eine gleich starke Dämpfung der polysynaptischen Reflexe bei beiden Präparationen zu erzeugen.

Auch BUSCH und Mitarbeiter (1960) nehmen im Falle des Meproamat und HENATSCH und Mitarbeiter (1960) im Falle des "Quiloflex" an, daß die in ihren Versuchsreihen registrierte Unterdrückung der Spontanaktivität der Gammamotoneuronen nicht auf eine direkte Wirkung, sondern indirekt auf eine Hemmung der reticulären Antriebe der spinalen Motoneurone zurückzuführen ist. Da die bahnenden und hemmenden Impulse aus der Formatio reticularis spinal über inhibitorische oder exzitatorische Interneurone hauptsächlich auf die

Gamma-Vorderhornzellen umgeschaltet werden, wird bei einer Blockierung dieses reticulären Systems, das gleichzeitig tonusregelnde Zuflüsse aus zahlreichen anderen Hirnteilen integriert, durch zentrale Muskelrelaxantien der Anschluß supraspinaler, den Muskeltonus weitgehend bestimmender Einflüsse an den peripheren Regelkreis für Muskelspannung unterbrochen. Es unterbleibt somit die Sollwerteinstellung der dehnungsempfindlichen intrafusalen Spindelfasern. Der Regelkreis für Muskelspannung ist wiederum gestört, und da die Aktivierung der tonischen Alpha-Vorderhornzellen über die Muskelspindeln vermindert oder unterbrochen ist, erfolgt eine Abnahme des Muskeltonus und damit eine Erschlaffung der Muskulatur.

Eine Substanz, bei der der reticuläre Angriffspunkt besonders deutlich hervortritt, ist Carisoprodol, während das Rückenmark offensichtlich wenig betroffen wird - 281. DEL CASTILLO und NELSON (1960) hatten gezeigt, daß sich eine spinale Wirkung lediglich auf die Hemmung des durch Eserin gesteigerten Patellarsehnenreflexes beschränkte, die jedoch die wirkungsvolle Lösung der Dezerebrierungsstarre nicht zu erklären vermag. Darum nimmt man an, daß diese zentrale Muskelrelaxans seine muskelerschlaffende Wirkung in erster Linie durch einen Angriffspunkt im descendierenden System der *Formatio reticularis* ausübt.

3. Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus zentraler Muskelrelaxantien muß die mögliche Beeinflussung eines weiteren tonusbeeinflussenden Zentrums, des pallidothalamischen Systems, durch derartige Pharmaka diskutiert werden. Dies ist um so mehr erforderlich, da ein Teil dieser Pharmaka, es seien hier insbesondere Meprobamat, Chlordiazepoxyd und Diazepam aufgeführt, ihren Hauptangriffspunkt am Limbischen

und thalamischen System besitzen (s, Tabelle 16, S.266)

Wie im physiologischen Teil dieser Arbeit dargestellt, findet das Limbische System als neuroanatomisches Substrat des affektiven Verhaltens über den Thalamus, dessen sensorische Afferenz es somit affektiv besetzt, Anschluß zum Pallidum. Erfährt die Affektlage (z.B. Angst, Wut) keine "Entladung", so erfolgt auf Grund einer sich ausbildenden Affektspannung über diese Kontaktstelle zwischen Psyche und Muskel - 128 eine Erhöhung des Muskeltonus, da das Pallidum über die mesencephale Reticularisformation die Zwischenneurone des tonischen Dehnungsreflexes bahrend beeinflussen soll (s. Abbildung 22, Seite 55). Durch eine Dämpfung des limbischen oder thalamischen Neuronensystems ist somit indirekt eine Verminderung der pallidären Aktivität denkbar und damit auch eine Abnahme des erhöhten Muskeltonus.

Inwieweit die zentralen Muskelrelaxantien das Pallidum direkt beeinflussen, ist sehr wenig untersucht worden. Lediglich BAIRD und Mitarbeiter (1957) konnten für Meprobramat eine direkte Hemmung, teilweise aber auch eine Steigerung der Aktivität des Pallidum registrieren.

Ob auch die Aktivität der Substantia nigra, die direkt über nigrospinale Bahnen oder über Zwischenschaltung der Formatio reticularis die Aktivität der Gamma-Motoneurone bahrend beeinflussen soll, durch zentrale Muskelrelaxantien gedämpft zu werden vermag, ist der bisherigen Literatur nicht zu entnehmen.

In welcher Form letztlich die einzelnen zentralen Muskelrelaxantien die synaptische Fortleitung blockieren, ist ebenfalls kaum erforscht. Eine Störung im cholinergen Transmittersystem schloß

LONGO (1961) zum Beispiel für Mephenesin aus, da die Aktivität der Renshaw-Zwischenneurone, die auch durch Acetylcholin als Überträgersubstanz erregt werden, nicht unterbrochen wurde. WRIGHT (1954), LONGO (1961) und SMITH (1965) sehen eine Erhöhung der Membranschwelle in diesem Falle als verantwortlich für die Blockierung der synaptischen Impulsfortleitung an. Welche Veränderungen dabei den Intrinsisch-Verhältnissen der postsynaptischen Zellmembran zugrundeliegen, ist noch weitgehend ungeklärt - 265.

Untersuchungen am Froschmuskelpräparat lassen ebenfalls die Vermutung zu, daß durch einen erhöhten Zellausfluß an Kaliumionen die postsynaptische Zellmembran hyperpolarisiert wird und somit ein membranstabilisierender Effekt eintritt.

Eine Blockierung des Transmitterrezeptors der postsynaptischen Membran - bei den zentralen exzitatorischen Synapsen dient Acetylcholin als Transmittersubstanz - ist wenig wahrscheinlich, da keines der angeführten Muskelrelaxantien den dafür notwendigen quaternären Stickstoff in seiner Struktur, noch in ähnlichem Abstand wie beim Acetylcholin ein zweites reagibles Zentrum aufweist, womit die reagiblen Zentren des Rezeptors besetzt werden könnten.

Letztlich wäre die Frage der scheinbar selektiven Wirkung von zentralen Muskelrelaxantien auf inter-neuronale Synapsen zu klären. WRIGHT (1954) kommt im Falle des Mephenesin zu dem Schluß, daß letale Dosen die Erregbarkeit peripherer Nerven und die der Muskelzellen ebenfalls zu hemmen vermögen, so daß durch diese Substanz allgemein die Erregbarkeit aller erregbaren Gewebe letztlich gehemmt werden kann, daß

jedoch eine Spezifität in der Beeinflussung zentraler Synapsen besteht, wobei die Impulsfortleitung bevorzugt in Interneuronensystemen blockiert wird.

Die Gründe einer solchen Selektivität lassen sich vielleicht physiologisch und anatomisch erklären:
a) Der Sicherheitsfaktor bei der Erregungsausbreitung am Nerven selbst ist vielfach höher als bei der Erregungsausbreitung über Synapsen - 160, da am Axon das Aktionspotential groß genug ist, um beispielsweise eine um 50% hyperpolarisierte Membran dennoch zu depolarisieren, während eine Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran wegen des ohnehin an dieser Stelle niedrigen Aktionspotentials die Bildung eines EPSP schnell verhindert und somit die Empfindlichkeit der Synapsen gegenüber zentralen Muskelrelaxantien größer ist.

b) Der Kontakt zwischen einer präsynaptischen Nervenendigung und der motorischen Vorderhornzelle mit Hilfe von Knopfendigungen, wie er beim monosynaptischen Reflex besteht, ist inniger, da die präsynaptischen Fasern der Interneuronenzellen mit Dendriten anderer Nervenzellen nur einen "losen" Kontakt finden - 132, 321. Somit zeigt sich auch der monosynaptische Reflexbogen gegenüber der Wirkung von zentralen Muskelrelaxantien resistenter als polysynaptische Bahnen. Da an der neuromuskulären Synapse die Verbindung durch den synaptischen Faltenapparat ebenfalls sehr innig ist, wäre damit auch die Wirkungslosigkeit auf die motorische Endplatte zu erklären.

3.) Wirkungsweise zentraler Muskelrelaxantien bei Erkrankungen mit primär erhöhtem Muskeltonus

Die am Tier aufgezeigte Wirksamkeit von zentralen

Muskelrelaxantien ließ sich beim Menschen nicht immer so eindeutig feststellen oder versagte sogar, was nach STILLE (1962) auf die unterschiedliche Organisation des Zentralnervensystems bei Mensch und Tier zurückzuführen ist. Somit muß auch eine Übertragung der für die einzelnen Muskelrelaxantien am tierischen Nervensystem aufgefundenen zentralen Wirkorte auf den Menschen als problematisch erscheinen. Die enorme Komplexität zentraler bahnen-der und hemmender Mechanismen, die den Muskeltonus kontrollieren, gestaltet eine Bestimmung des Wirkortes dieser Substanzen sowie eine Darstellung ihres Wirkungsmechanismus als schwierig. Dennoch sei im folgenden in Anlehnung an die pathophysiologischen Ausführungen dieser Arbeit und das tierexperimentell sowie klinisch gezeichnete Wirkungsbild dieser Pharmaka kurz deren Wirkungsweise bei pathologisch gesteigertem Tonus der Skelettmuskulatur hypothetisch dargestellt.

a) Bei Spastizität:

Der pathophysiologisch charakteristische Zustand der Spastizität ist eine gesteigerte Gammaktivität, die über die Muskelspindeln zu einer erhöhten Dehnungsreflexerregbarkeit führt. Außerdem kann durch eine zusätzliche emotionelle Spannung eine weitere Steigerung der Spastik erfolgen. Da für alle beschriebenen zentralen Muskelrelaxantien eine mehr oder minder starke Hemmung der Formatio reticularis, die zum großen Teil im Sinne der Bahnung auf die Gamma-Motoneuronen wirkt, sowie eine Unterdrückung der interneuronalen Erregungsausbreitung im Rückenmark nachgewiesen wurde, wäre somit eine Verminderung oder

Hemmung der Gammaefferenz und Dämpfung der erhöhten Reflexaktivitäten zu erklären. Da bei höher gelegenen Schädigungen des Pyramidaltraktes sich das Bild der Spastik auf Grund der zahlreichen Verflechtungen der das Gamma-system kontrollierenden Systeme nicht rein spastisch darstellt, ist nach FOLKERS (1960) die oftmals bessere Wirksamkeit bei der spinalen Form der Spastik verständlich.

Gleichzeitig wirksame transquillisierende Eigenschaften eines zentralen Muskelrelaxans können dabei vorteilhaft sein, da somit eine die Gamma- und Reflexaktivität zusätzlich steigernde psychische Komponente unterdrückt werden kann.

b) Bei rheumatischen Erkrankungen:

Den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises liegt zumeist primär eine organische Veränderung zugrunde. Dennoch üben bei vielen Rheumatikern psychische Alterationen einen wesentlichen Einfluß auf das Krankheitsgeschehen aus -34. Dem ist zu entnehmen, daß gerade von zentralen Muskelrelaxantien mit deutlichen transquillisierenden Qualitäten günstige Therapieerfolge zu erwarten sind.

Durch ihren mehrfachen Angriffspunkt am zentralen Nervensystem vermögen sie den Circulus vitiosus Schmerz, Angst und Muskelspannung an zwei Stellen zu unterbrechen, indem sie zum einen durch ihre Wirkung auf das Limbische System und den Thalamus die emotionelle Komponente "Angst" vor dem zu erwartenden "Schmerz" lösen, so daß dem Schmerz der "katastrophale Inhalt" fehlt - 310, und zum anderen durch die depressorische Wirkung auf retikuläre und spinale

Interneuronensysteme den durch Schmerz bedingten, reflektorisch gesteigerten Muskeltonus herabsetzen - 214.

Somit wäre als Indikationsgebiet der vorwiegend als Transquilizer wirksamen Muskelrelaxantien diejenigen rheumatischen Erkrankungen anzusehen, die eine starke psychogene Komponente beinhalten. Für die mehr reticulospinal angreifenden Muskelrelaxantien ergibt sich eine Unterbrechung der Schmerz-Spannung-Beziehung, so daß der Circulus vitiosus nur an einer Stelle unterbrochen wird, jedoch weiterhin zufließende, spannungssteigernde emotionelle Einflüsse den Therapieerfolg bei stark psychogen bedingten rheumatischen Erscheinungen vermindern. Ihr Indikationsgebiet wäre somit rheumatische Erkrankungen, die in erster Linie auf somatogene Faktoren zurückzuführen sind.

4. Klinische Anwendung zentraler Muskelrelaxantien

Kommen zentrale Muskelrelaxantien therapeutisch zum Einsatz, so besteht nach STILLE (1962) die Notwendigkeit, ihre unterschiedlichen Wirkungsspektren zu berücksichtigen. Es muß sich im Falle der jeweiligen Erkrankungen die Frage gestellt werden, in wieweit rein organische und psychische Faktoren die Ursache des zu behandelnden muskulären Hypertonus darstellen.

In Fällen von Muskelverspannungen organischer Ätiologie wäre somit ein Muskelrelaxans ohne sedativ-transquilisierende Komponente anzuwenden, um die Psyche und die psychomotorischen Leistungen (Reaktionsfähigkeit, Geschicklichkeit) des Patienten nicht oder nur wenig zu beeinflussen. Relaxantien, die neben ihrer muskelrelaxierenden Wirkung durch eine Hemmung des Arousalssystems Sedation, Bewußtseinsein-

trübung und Schläfrigkeit hervorrufen, sind nach DOMINO (1956) von geringem klinischen Wert, da sie die weitere Behandlung stark beeinträchtigen.

Oftmals ist jedoch eine psychotrope Wirkung der Muskelrelaxantien wünschenswert, da viele Krankheiten, bei denen ein erhöhter Muskeltonus besteht, auch eine emotionelle Komponente beinhalten, durch deren Dämpfung teilweise schon ein erheblicher Therapieerfolg erzielt werden kann.

Weiterhin wäre bei der Anwendung zentraler Muskelrelaxantien zu beachten, daß der erhöhte Muskeltonus nicht die Ursache, sondern mehr oder weniger als ein Haupt- beziehungsweise ein Nebensymptom der jeweiligen Erkrankung auftritt, so daß eine Therapie mit derartigen Pharmaka nicht kausal, sondern immer nur symptomatisch sein kann. Zudem hat sich gezeigt, daß die gehegten Hoffnungen auf eine alleinige Dauertherapie bei hypertonen Zuständen der Skelettmuskulatur mit zentralen Muskelrelaxantien zumeist nicht erfüllt wurden - eine Ausnahme bildet Diazepam, das auch als Langzeittherapeutikum indiziert ist - und daß zum Teil wirksamere Substanzen zur Verfügung stehen. Somit stellen die meisten der bisher entwickelten zentral wirksamen Muskelrelaxantien lediglich ein Adjuvans in der Therapie dar, wo es gilt, den Muskeltonus und die Reflexaktivitäten zu senken.

Schluß

Zentral wirksame Muskelrelaxantien sind als Synapsengifte zu bezeichnen, die im Unterschied zu den curareähnlichen Wirkstoffen eine Muskeler schlaffung nicht durch Blockierung der myoneuralen Verbindung hervorrufen, sondern die die synaptische Erregungsübertragung im Zentralnervensystem hemmen. Bevorzugte Angriffspunkte dieser Pharmaka sind spinal und supraspinal gelegene Interneuronensysteme. Die offenbar selektive Wirkung auf polysynaptische Systeme zeigt sich bei relativ niedriger Dosierung, während hohe Dosen ebenfalls monosynaptische Aktivitäten zu mindern vermögen, so daß die Charakterisierung dieser Substanzen als reine Interneuronenblocker als problematisch angesehen werden muß.

Der Wirkungsmechanismus der neuronalen Erregungsblockade durch zentrale Muskelrelaxantien ist noch weitgehend ungeklärt. Eine Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran durch einen erhöhten Zellaustritt an Kaliumionen gilt als wahrscheinlicher als eine Störung im Transmittersystem.

Die spezifische Hemmung zentraler Synapsen im Bereich von Zwischenneuronen kann physiologisch durch eine leichtere Verletzbarkeit der Erregungsleitung an Synapsen als an Nervenfasern wie auch anatomisch durch eine losere synaptische Verbindung zwischen Interneuronen als zwischen monosynaptischen Endknöpfen und der Somamembran motorischer Vorderhornzellen erklärt werden.

Trotz der im Zentralnervensystem zahlreich vorhandenen Interneuronensysteme erfolgt durch zentral wirksame Muskelrelaxantien bevorzugt eine Beeinflussung des motorischen Systems. Die Komplexität der Tonusregulation des Muskels läßt sich auf drei Ebenen des

Zentralnervensystems vereinfachen: so gelten als wichtigste Regelzentren

1. der spinale Eigenreflexapparat mit seinen Verbindungen zu den Muskelspindeln,
2. der Hirnstamm, insbesondere die Formatio reticularis, das Vestibularsystem und die Substantia nigra als "zentrale Repräsentanz des Gammasytems" (128) und
3. der Subcortex, insbesondere das pallidothalamische System als "zentrale Repräsentanz der Muskelspannung" (128) mit seinen Verbindungen zum Limbischen System und Cortex.

Neben der muskelrelaxierenden Aktivität zeigen alle Muskelrelaxantien mehr oder minder ausgeprägte antikonvulsive und transquilisierende oder sedative Eigenschaften, so daß jedes Muskelrelaxans demnach ein eigenes Wirkungsspektrum aufweist.

Dennoch lassen sich im Tierversuch durch die Reihenfolge der neurologischen Ausfälle die zentralen Muskelrelaxantien zwei Gruppen zu ordnen, deren Trennung hingegen nicht scharf ist. Zur einen Gruppe zählen Meperhenesin, seine direkten Derivate, Phenprobamat, Zoxazolamin und Chlorzoxazon, die bei relativ niedriger Dosierung in erster Linie eine Hemmung der Muskeltonusregulation im reticulären und spinalen Bereich des Zentralnervensystems bewirken, gleichzeitig eine deutlichere Antistrychnin- als Antipentylentetrazolwirkung zeigen und nur geringe transquilisierende oder sedative Komponenten aufweisen.

Demgegenüber stehen Substanzen wie Meprobamat, Tybammat, Carisoprodol, Chlormezanon, "Quiloflex", Chlordiazepoxyd und Diazepam, deren Hauptangriffspunkte weiter rostral liegen und die bei relativ niedrigen Dosen in erster Linie reticuläre, thalamische oder

limbische Interneuronensysteme hemmend beeinflussen, so daß zunächst eine transquilisierende Wirkung hervortritt und erst bei höherer Dosierung ein muskelrelaxierender Effekt sichtbar wird. Zudem zeigen diese Pharmaka einen ausgeprägten Antagonismus gegenüber Pentylentetrazol, während die Schutzwirkung gegenüber Strychnin geringer ist.

In klinischer Hinsicht konnten die Erwartungen an die muskeler schlaffenden und krampfhemmenden Eigenschaften der zentral wirksamen Muskelrelaxantien, die man auf Grund der tierexperimentellen Befunde hegte, nicht immer bestätigt werden, was nicht zuletzt auf den unterschiedlichen anatomischen Aufbau des Zentralnervensystems bei Mensch und Tier zurückzuführen ist.

Der pathologisch gesteigerte Muskeltonus, sei es durch eine Gammahyperaktivität bei Spastizität, durch eine Alphahyperaktivität beim parkinsonistischen Rigor, durch erhöhte Reflexaktivitäten bei Athetose oder Ballismus, durch Schmerz und Angst beim rheumatischen Formenkreis oder sei es durch Blockierung hemmender Zwischenneurone im Rückenmark beim Tetanus, ließ sich mit unterschiedlichem Erfolg durch alleinige Therapie oder durch Kombinationstherapie mit zentralen Muskelrelaxantien verringern oder normalisieren, so daß die Motorik und physikalische Therapiemöglichkeiten verbessert werden konnten.

In der Anästhesie kann die starke Transquilizerwirkung einiger zentraler Muskelrelaxantien (Meprobamat, Chlordiazepoxyd, Diazepam) mit Erfolg in der Prämedikation angewandt werden, da sie den Patienten vor der Operation emotional beruhigen und kaum Nebenwirkungen

- - -

zeigen. In Kombination mit anderen Anästhetika vermögen zentrale Muskelrelaxantien (insbesondere Diazepam) bei der Narkose Muskelrelaxantien vom Typ des Curare zu ersetzen. Bei klinischer Anwendung von zentralen Muskelrelaxantien ist deren unterschiedliches Wirkungsspektrum stets zu beachten. So müssen im Hinblick auf die erwähnte Gruppierung der Pharmaka bei denjenigen pathologisch erhöhten Muskelspannungsverhältnissen, bei denen somatogene Komponenten vorherrschen, solche Substanzen zum Einsatz kommen, die in erster Linie Muskelrelaxans sind und nur geringe transquillisierende oder sedative Eigenschaften aufweisen, um eine mögliche Sedation zu vermeiden.

Stehen jedoch psychogene Faktoren im Vordergrund, so wären Muskelrelaxantien mit transquillisierenden Eigenschaften vorzuziehen, da durch Beseitigung der emotionalen Komponenten ein wesentlicher muskelspannungssteigernder Faktor ausgeschaltet wird.

Literaturverzeichnis

- =====
1. Abdulian, D. H., W. R. Martin und R. K. Unna:
Effects of central nervous system depressants
on inhibition and facilitation of the patellar
reflex
Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand 128
(1960), 169 - 185
 2. Abrahamsen, E. H. und H. W. Baird:
Use of zoxazolamine (Flexin) in children with
cerebral palsy
J. Amer. med. Ass. 160 (1956), 749 - 751
 3. Akert, K. und E. M. Mortimer:
Zentrale Einwirkungen auf die Muskeltätigkeit
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 16 (1960), 337 - 354
 4. Akert, K., K. Pfenniger und C. Sandri:
The fine structure of synapses in the subfornical
organ of the cat
Zschr. Zellforsch., Berlin, 81 (1967), 537 - 556
 5. Amols, W.:
Clinical experience with a new muscle relaxant,
zoxazolamine
J. Amer. med. Ass. 160 (1956), 742 - 745
 6. Andres, K. H.:
Mikropinozytose im Zellnervensystem
Zschr. Zellforsch., Berlin, 64 (1964), 63 - 73
 7. Asai, K. und H.-J. Hufschmidt:
Die Entlastungsreaktion beim Spastiker
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 178 (1958), 289 - 299
 8. Anselmino, K. J.:
Geburtserleichterung und Geburtsbeschleunigung
mittels Muskelrelaxierung durch Meprobamat
Medizinische, Stuttgart, 40 (1957), 1450 - 1452

9. Arrigo, A., G. Jann und P. Tonali:
Some aspects of the action of Valium and of
Librium on the electrical activity of the rabbit
brain
Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand 154
(1965), 364 - 373
10. Asperger, H.:
Valium bei zerebral gestörten Kindern
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und
19. Okt. 1963
hrsg. von Hoff, H., H. Tschabitscher und K. Kryspin-
Exner, Basel und New York 1964, S. 74 - 76
11. Baird, R. A., P. J. Szekely u.a.:
The effect of meprobamate on the basal ganglia
Ann. N.Y. Acad. Sci. 67 (1957), 873 - 884
12. Ballentine, R. J. W.:
Myanesis: A report on seventy-six cases
Anaesthesia 3 (1948), 20 - 25
13. Bamberger, Ph. und A. Matthes:
Eine neue Therapiemöglichkeit des Status epilep-
ticus im Kindesalter mit Valium i.v.
Zschr. Kinderhk. 95 (1966), 155 - 163
14. Panziger, R. F.:
Anticonvulsive properties of chlordiazepoxide,
diazepam and certain other 1,4-benzodiazepines
Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand, 154
(1965), 111 - 117
15. Bargmann, W.:
Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
5. Aufl. Stuttgart. 1964
16. Barrnett, R. J.:
The fine structural localization of acetylcholine-
esterase at the myoneural junction
J. Cell. Biol. 12 (1962), 247 - 266

17. Bastian, J. W.:
Classification of CNS drugs by a mouse screening battery
Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand, 133
(1961), 347 - 364
18. Bastian, J.W., W.E. Krause u.a.:
CNS drug specifity as determind by the mouse
intravenous pentylenetetrazole technique
J. Pharacol. Exper. Therap., Baltimore, 127
(1959), 75 - 80
19. Beerhalter, H., A. Seifen und E. Beerhalter:
Methoden der Neuroleptanalgesie (NLA) in der
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde unter spezieller Be-
rücksichtigung der Valium-Kombinationsnarkose
Anaesthesist, Berlin, 18 (1969), 361 - 364
20. Berger, F. M.:
The mode of action of Myanesin
Brit. J. Pharmacol. 2 (1947), 241 - 250
21. Berger, F. M.:
Spinal cord depressant drugs
Pharmacol. Rev., Baltimore, 1 (1949), 243 - 278
22. Berger, F. M.:
The central depressant properties of o-toloxyp-
ropyl carbamates
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 104
(1952), 468 - 473
23. Berger, F. M.:
The pharmacological properties of 2-methyl-2-n-
propyl-1,3-propanediol dicarbamate (Miltown), a
new interneuron blocking agent
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 112
(1954), 413 - 423

24. Berger, F. M.:
Meprobamate its pharmacologic properties and
clinical uses
Int. Rec. Med. 169 (1956), 184 - 196
5. Berger, F. M.:
The similarities and differences between mepro-
bamate and barbiturates
Clin. Pharmacol. Ther. 4 (1963), 209 - 231
26. Berger, F. M. und W. Bradley:
The pharmacological properties of : dihydroxy - -
(2-methyl-phenoxy)-propane (Myanesin)
Brit. J. Pharmacol. 1 (1946), 265 - 272
27. Berger, F. M., M. Kletzkin u.a.:
The history, chemistry, and pharmacology of
carisoprodol
Ann. N.Y. Acad. Sci. 86 (1960, 90 - 107
28. Berger, F. M., M. Kletzkin u.a.:
Unusual muscle relaxant and analgesic properties
of n-isopropyl-2-methyl-2-propyl-1,3-propanediol
dicarbamate (carisoprodol)
J. Pharmacol. Exper. Ther., Baltimore, 127 (1959),
66 - 74
29. Berger, F. M., M. Kletzkin und S. Margolin:
Pharmacologic properties of a new transquillizing
agent, 2-methyl-2-propyltrimethylene butylcar-
bamate carbamate (tybamat)
Med. exp., Basel, 10 (1964), 327 - 344
30. Berger, F. M. und J.B. Ludwig:
Meprobamate and related compounds
in: Psychopharmacological agents, Vol. I
hrsg. von M. Gordon, New York und London 1964,
S. 103 - 135

31. Berger, F. M. und T. E. Lynes:
The effect of mephenesin on barbiturate anaesthesia
Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand, 100
(1955), 401 - 408

32. Berger, F. M. und R. P. Schwartz:
Oral "Myanesin" in treatment of spastic and hyperkinetic disorders
J. Amer. med. Ass. 137 (1948), 777 - 774

33. Beyme, F.:
Vergleichende therapeutische Untersuchungen mit Librium und Miltown bei ambulanten Patienten mit neurasthenischen Syndrom
Schweiz. med. Zschr. 94 (1964), 1147 - 1150

34. Blomfield, L. B.:
Rheumatism. and emotion
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und 19. Okt. 1963
hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-Exner, Basel und New York 1964, S. 142 - 149

35. Borrus, J. C.:
Study of effect of Miltown (2-methyl-2-n-propyl-1,3-propanediol dicarbamate) on psychiatric states
J. Amer. med. Ass. 157 (1955), 1596 - 1598

36. Bowes, H. A.:
The role of Librium in an out-patient psychiatric setting
Dis. Nerv. Syst., New York, 21 (1960), 20 - 22

37. Bram, G.:
Klinische und Doppelblindversuche mit MH 532 (Gamaquil) bei Spannungskopfschmerz
Praxis, Bern, 51 (1962), 648 f.

38. von Fraunhitzsch, H.:
Erfahrungen mit dem Methyldamino-benzodiazepin-Derivat "Librium" in der psychiatrischen Poliklinik
Dtsch. med. Wschr. 86 (1961), 1669 - 1675
39. Brazier, M. A. B.:
Part I: Electrical activity of the nerve cell
in: The Structure and Function of Nervous Tissue
Vol. II
hrsg. von G. H. Bourne, New York 1969, S. 393-408
40. Brechmann, H.:
Die moderne Therapie autochtoner Erregungszustände und der Schlaflosigkeit
Med. Klin. 53 (1958), 1142
41. Brecht, K.:
Muskelphysiologie
in: Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie
hrsg. von W.D. Keidel, 2. Aufl. Stuttgart 1970,
S. 262 - 294
42. Brochowski, G.:
Die schmerzhaften Muskelkontrakturen bei rheumatischen Erkrankungen und deren Behandlung
Praxis, Bern, 51 (1962), 790 - 793
43. Bross, W. und A. Aronski:
Neue Mittel in der Prämedikation
Anaesthesist, Berlin, 15 (1966), 36 f
44. Brown, S. S. und J. W. Dundee:
Clinical Studies of Induction Agents XXV: Diazepam
Brit. J. Anaesth. 40 (1968), 108 - 112

45. Bruck, H., F. Gerstenbrand und P. Prosenz:
Klinische Erfahrungen mit Diazepam bei spastischen
Paresen und reflektorischen Muskelspasmen
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und
19. Okt. 1963
hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-
Exner, Basel und New York 1964, S. 129 - 132
46. Bruck, H., F. Gerstenbrand und P. Prosenz:
Therapeutische Erfahrungen mit Diazepam bei extra-
pyramidalen Krankheitsbildern
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und
19. Okt. 1963
hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-
Exner, Basel und New York 1964, S. 133 - 138
47. Bruck, H., G. Hoffmann und H. Kryspin:
Klinische Erfahrungen mit Diazepam
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und
19. Oktober 1963
hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-
Exner, Basel und New York 1964, S. 308 - 318
48. von Brzezinski, D. K.:
Untersuchungen zur Histochemie der Muskelspindeln.
II Mitteilung
Acta histochem., Jena, 12 (1961), 277 - 288
49. Bucher, O.:
Histologie und mikroskopische Anatomie des
Menschen
4. Aufl. Bern und Stuttgart 1965
50. ... O.:
Zur antiphlogistischen Wirkung von -Phenyl-
propylcarbamat (MH 532), einem neuen zentralen
Muskelrelaxans mit Transquillizereigenschaften
Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand, 123
(1959), 140 - 147

51. Büner, H., D. Jovy und K. E. Klein:
Der Einfluß einiger verkehrsmedizinisch wichtiger Pharmaka auf die menschliche Leistungsbereitschaft
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 11 (1961, 995-1000)
52. Burke, J. C., D. Papandrianos u.a.:
The muscle relaxant properties of 2,2-dichloro-1-(p-Chlorophenyl)-1,3-propanediol-O 3-carbamate
Arch. internat. pharmacodyn.thèrap., Gand, 134 (1961), 216 - 223
53. Busch, E.:
Prüfung von Rückenmarksreflexen und der neuromuskulären Übertragung an der decerebrierten Ratte und deren Beeinflussung durch Muskelrelaxantien
Arch. internat. pharmacodyn. thèrap., Gand, 132 (1961), 139 - 146
54. Busch, G., H.-D. Henatsch und F.J. Schulte:
Elektrophysiologische Analyse der Wirkungen neuroleptischer und transquilisierender Substanzen (Phenothiazine, Meprobamat) auf die spinalmotorischen Systeme
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 10 (1960), 217-223
55. Campbell, A. D., F. K. Coles u.a.:
Distribution and metabolism. of methocarbamol
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 131 (1961), 18 - 25
56. Carroll, M., W. R. Lutten und R. W. Southward:
The pharmacology of a new oxazolidinone with anticonvulsant, analgetic, and muscle relaxant properties
Arch. internat. pharmacodyn. thèrap., Gand, 130 (1961), 280 - 298

57. Caspers, H.:
Zentralnervensystem
in: Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie
hrsg. von W. D. Keidel, 2. Aufl., Stuttgart
1970, S. 431 - 476
58. del Castillo, J. und T. E. Nelson:
The mode of action of carisoprodol
Ann. N. Y. Acad. Sci. 86 (1960), 108 - 142
59. del Castillo, J. und T. E. Nelson:
Further observations on the effect of carisoprodol upon the reticular control of spinal mono-synaptic reflexes
Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand, 142
(1963), 572 - 599
60. Cain, G. und A. P. Roszkowski:
Benzoxazoles, benzothiazoles, and benzimidazoles
in: Psychopharmacological Agents Vol. I,
hrsg. von M. Gordon, New York und London 1964,
S. 326 - 357
61. Chen, G. und E. Bohner:
A study of certain CNS-depressants
Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand, 125
(1960), 1 - 20
62. Chin, J. H. und C. M. Smith:
Effects of some central nervous system depressants on the phasic and tonic stretch reflex
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 136
(1962), 276 - 283
63. Conney, A. H. und J. J. Burns:
Physiological disposition and metabolic fate of chlorzoxazone (Paraflex) in man
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 128
(1960), 340 - 343

64. Conney, A. H., N. Trousof und J. J. Burns:
The metabolic fate of zoxazolamine (Flexin)
in man
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 128
(1960), 333 - 339

65. Deinhardt, W.:
Die Behandlung des Tetanus mit Meprobamaten
Münch. med. Wschr. 23 (1963), 1210 - 1215

66. O'Dell, T. E.:
Experimental parameters in the evaluation of
analgesics
Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand, 134
(1961), 154 - 174

67. Dickel, H. A., J. A. Wood und H. H. Dixon:
Electromyographic studies on meprobamate and
the working anxious patient
Ann. N.Y. Acad. Sci. 67 (1957), 780 - 788

68. Dietrich, N. und G. Riedel:
Meprobamat in der Anästhesie
Fortschr. Med. 75 (1957), 567 f

69. Ditt, J. und R. Pauer:
Pharmakologische Untersuchungen mit 7-Chlor-2-
methylamino-5-phenyl-3-H-1,4-benzodiazepin-4-
oxyd
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 15 (1965), 653-657

70. Dittrich, W.:
Carisoprodol als Adjuvans bei der balneologischen
Behandlung chronischer rheumatischer Erkrankungen
Med. Welt 37 (1961), 1904 - 1906

71. Dixon, N. M.:
Meprobamate, a clinical evaluation
Ann. N.Y. Acad. Sci. 67 (1957), 772 - 779

72. Domino, E. F.:
The correlation between animal testing procedures and clinical effectiveness of centrally acting muscle relaxants of the mephenesin type
Ann. N. Y. Acad. Sci. 64 (1956), 705 - 729
73. Domino, E. F.:
Sites of action of some central nervous system depressants
Ann. Rev. Pharmacol. 2 (1962), 215 - 250
74. Domino, E. F.:
Human pharmacology of tranquilizing drugs
Clin. Pharmacol. Ther. 3 (1962), 599 - 664
75. Domino, E. F., R. K. Unna und J. Kervin:
Pharmacological properties of benzazoles. I. Relationship between structure and paralyzing action
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 105 (1952), 486 - 497
76. Douglas, J. F., B. J. Ludwig und N. S. Smith:
Studies on the metabolism of meprobamate
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y., 112 (1963), 436 - 438
77. von Düring, M.:
Über die Feinstruktur der motorischen Endplatte von höheren Wirbeltieren
Zschr. Zellforsch., Berlin, 81 (1967), 74 - 90
78. Eccles, J. C.:
Physiologie der Nervenzelle und ihrer Synapsen
in: Allgemeine Neurophysiologie-Physiologie des Menschen Bd. 10
hrsg. von O. H. Gauer, K. Kramer und R. Jung,
München, Berlin, Wien 1971, S. 107 - 147

79. Eccles, J. C., P. Fatt und S. Landgren:
Central pathways for direct inhibitory action
of impulses in largest afferent nerve fibres
to muscle
J. Neurophysiol., Springfield, 19 (1956), 75-98
80. Eisenberg, S. H. und J. S. Neviasser:
The use of meprobamate in the treatment of
skeletal muscle spasms
Ann. N.Y. Acad. Sci. 67 (1957), 853 - 858
81. Esplin, D. W.:
Centrally acting muscle relaxants: drugs for
Parkinson's Disease
in: The Pharmacological Basis of Therapeutics
hrsg. von L.S. Goodman und A. Gilman 4. Aufl.,
London und Toronto 1970, S. 226 - 236
82. Esplin, D. W. und B. Zablocka-Esplin:
Central nervous system stimulants
I. Strychnine, Tetanus, toxin, picrotoxin, pentylen-
tetrazole, and miscellaneous agents (nicethamide,
~~pyridoxine, -hydrochloride, -hydrochloride, -hydrochloride~~)
in: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
hrsg. von L. S. Goodman und A. Gilman 4. Aufl.,
London und Toronto 1970 S. 348 - 357
83. Färber, D.:
Sanoma und Sanomacortin in der orthopädischen
Praxis
Med. Welt 23 (1962), 1331 - 1334
84. Feer, H.:
Valium, ein neues Derivat aus der Wirkstoffklasse
von Librium (Benzodiazepine)
Praxis, Bern, 52 (1963), 709 - 711
85. Feer, H., M. Straessle u.a.:
Erfahrungen mit Librium in der psychiatrischen
Klinik
Praxis, Bern, 50 (1961), 1368 f

86. Fischer, F. J. und S. J. Houtz:
Clinical and electromyographic evaluation of
chlordiazepoxide, diazepam and meprobamate in
patients with cerebral palsy
West. Med. 4, special suppl., (1963), 26 - 33
87. Focke, W.:
Über die Anwendung eines Muskelrelaxans bei
spondylogenen Schmerzzuständen in der Allge-
meinpraxis
Hippokrates, Stuttgart, 32 (1961), 100 f
88. Folkers, B.:
Zur Behandlung der pyramidalen Spastik mit
einem neuen Benzodioxan-Derivat
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 9 (1959),
611 - 614
89. Frank, J. A.:
Meprobamate a decade of experience
Psychosomatics 5 (1964), 82 - 87
90. Frey, U.:
Anwendungsmöglichkeiten eines neuen Benzodiazep-
inderivates Valium "Roche" in der inneren Medizin
Therap. Umschau, Bern, 20 (1963), 228 - 233
91. Friedmann, A. P.:
The treatment of chronic headache with meprobamate
Ann. N. Y. Acad. Sci. 67 (1957), 822 - 827
92. Friend, D. G.:
Pharmacology of muscle relaxants
Clin. Pharmacol. Ther. 5 (1964), 871 - 878
93. Funderburk, W. H., E.E. King u.a.:
Pharmacological properties of benzazoles. II.
Sites of action in the central nervous system
J. Exper. Pharmacol. Therap., Baltimore, 107
(1953), 356 - 367

94. Funderburk, W. H., E. E. King und K. R. Unna:
Pharmacological properties of benzazoles. III.
Effect of 2-aminobenzothiazoles on the electro-
encephalogram
J. Pharmacol. Exper. Therap. Baltimore, 108
(1953), 94 - 103

95. Funderburk, W. H. und K. R. Unna:
Site of action of 2,2-diethyl-1,3-propanediol
(Frederol) on the central nervous function
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 107
(1953), 344 - 355

96. Funderburk, W. H. und R. T. Woodcock:
Effects of 2-amino-5-chlorbenzoxazole on the
central nervous system
Fed. Proc., Washington, 14 (1955), 341

97. Gangloff, H.:
Effect of phenaglycodol and meprobamate on
spontaneous brain activity, evoked EEG arousal,
and recruitment in the cat
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 126
(1959), 30 - 40

98. Ganong, W. F.:
Medizinische Physiologie - Kurzgefaßtes Lehr-
buch der Physiologie des Menschen für Studierende
der Medizin und Ärzte
Berlin, Heidelberg, New York 1971

99. Garrett, J., W. Osswald und A. Ferraz:
Periphere Wirkungen von Meprobamat
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 8 (1958), 511-513

100. Geiger, L. W., P. Cervin u.a.:
Action of zoxazolamine upon spinal segmental
reflexes
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 103
(1958), 164 - 170

101. Geller, J., J. T. Vulak und J. Seifter:
The effects of chlordiazepoxide and chlorpromazine on a punishment discrimination
Psychopharmacologia, Berlin, 3 (1962), 374-385
102. Gentschy, E.:
Klinische Erfahrungen mit Meprobamat
Med. Klin. 55 (1966), 1735 f
103. Geratz, H. J.:
Die klinische Anwendung von Meprobamat bei Säuglingen
Kinderärztl. Praxis 27 (1959), 67 - 73
104. Gesler, R. M. und F. Coulston:
Pharmacologic and toxicologic studies of two centrally acting skeletal muscle relaxants, chlor-methazanone and dichlormethazanone
Toxicol. appl. Pharmacol. 1 (1959), 168 - 184
105. Gillette, H. E.:
The effect of meprobamate on cerebral palsy
Ann. N. Y. Acad. Sci. 67 (1957), 859 - 872
106. Ginzel, K.H.:
Vergleichende Untersuchungen einiger antikonvulsiv wirksamer Glyzerinäther
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 212 (1951), 331 - 338
107. Glogowski, G.:
Aktuelle Probleme der spastischen Extremitätenlähmung
Münch. med. Wschr. 105 (1963), 2448 - 2451

108. Goodman, J.W.:
Effects of 3-(o-toloxyl)-propane-1,2-diol
(mephenesin) and 3-(p-methyl-6-chlorophenoxy)-
propane-1,2-diol (P105) on -excitability
of muscle
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y., 85 (1954),
S. 500 - 503
109. Goodman, L., A. Gilman und N. Hart:
Preliminary investigations on the pharmacology
of benzimidazoles
Fed. Proc., Washington, 2 (1943), 80
110. Goodman, L. und N. Hart:
Further studies on the central nervous system
action of benzimidazole HCl
Fed. Proc., Washington, 3 (1944), 73
111. Graf, H. P.:
Erfahrungen mit dem muskelrelaxierenden Mittel
Quilil bei der Behandlung von Erkrankungen des
Bewegungsapparates
Praxis, Bern, 51 (1962), 793 f
112. Greenberg, L. A., D. Lester u.a.:
An evaluation of meprobamate in the treatment
of alcoholism
Ann. N. Y. Acad. Sci. 67 (1957), 816 - 821
113. Gross, H.:
Erfahrungen mit Diazepam (Valium) in der klinischen
Psychiatrie
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und
19. Oktober 1963
hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-
Exner, Basel und New York 1964, S. 302 - 307

114. Grundfest, H.:
Synaptic and ephaptic transmission
in: The Structure and Function of Nervous Tissue
Vol. II
Hrsg. von G. H. Bourne, New York 1969, S. 463-491
115. Gschlacht, V. E.:
Ambulante Behandlung psychisch Kranker mit dem
neuen Psychopharmakon Valium "Roche"
Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr. 92
(1963), 193 - 203
116. Guyton, A. C.:
Textbook of Medical Physiology
2. Aufl., Philadelphia und London 1961
117. Gyha, F. P.:
"MY 301", ein neues Muskelrelaxans
Med. Mschr., Stuttgart, 6 (1952), 166 - 171
118. Gyha, F. P.:
Über tierexperimentelle Untersuchungen und Selbst-
versuche mit dem Muskelrelaxans "MY 301"
Med. Mschr., Stuttgart, 6 (1952), 226 - 229
119. Haas, J.:
Physiologie der Nervenzelle
Berlin 1962
120. Haas, J.:
Physiologie der Muskelzelle
Berlin 1963 -
121. Hahn, N., H. Schönthal und K. Dumm:
Die Wirkung des -Phenylpropylcarbamats auf
gesunde Versuchspersonen
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 13 (1963), 601-603

122. Haller, J. und H. Hartl:
Zur Beeinflussung der Geburt durch Meprobamat
Med. Klin. 54 (1959), 1013 - 1015
123. Harder, A.:
Klinische Erfahrungen mit Valium "Roche", einem
neuen Benzodiazepinderivat
Schweiz. med. Wschr. 94 (1964), 424 - 428
124. Haslreiter, E.:
Erfahrungsbericht über Meprobamat im Rahmen der
Asthmabehandlung
Therap. Gegenw., Berlin, 98 (1959), 78 - 80
125. Hasselbach, W.:
Muskelphysiologie
Fortschr. Zool. 15 (1962), 1 - 91
126. Hassert, G. L. und J. G. Burke:
Oral activity of 3-(o-toloxyl)-2-hydroxypropyl
carbamate (Tolserol carbamate)
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 110
(1954), 25 - 26
127. Hassler, R.:
Die extrapyramidalen Rindensysteme und die zen-
trale Regelung der Motorik
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 175 (1956), 233 - 258
128. Hassler, R.:
Limbische und diencephale Systeme der Affektiv-
ität und Psychomotorik
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und
19. Oktober 1963
Hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-
Exner, Basel und New York 1964, S. 3 - 33

129. Heise, G. A. und E. Boff:
Taming action of chlordiazepoxide
Fed. Proc., Washington, 20 (1961), 393
130. Henatsch, H. D., D. Langrehr und H.J. Kaese:
Beeinflussung des spinalen Eigenreflexapparates und seiner Antriebe durch ein Benzodioxan - Derivat
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 10 (1960), 876 - 881
131. Hendley, C. D., T.E. Lynes und F. M. Berger:
effect of 2-methyl-2-n-propyl-1,3-propanediol dicarbamate (Miltown) on central nervous system
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 87 (1954), 608 - 610
132. Hennemann, E., A. Kaplan und K. Unna:
A neuropharmacological study on the effect of Myanesin (Tolserol) on motor systems
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 97 (1949), 331 - 341
133. Hennemann, E. und J. Scherrer:
The effect of -dihydroxy- -(2 methylphenoxy) propane (myanesin, Tolserol) on experimental spasticity in cats
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 97 (1949), 342 - 348
134. Henni-g, G.:
Die Nervenendigungen der Rattenmuskelspindel im elektronen- und phasenkontrast-mikroskopischen Bild
Zschr. Zellforsch., Berlin, 96 (1969), 275 - 294
135. Henry, Ch., E. und W. D. Obrist:
The effect of meprobamate on the electroencephalogram
J. Nerv. Ment. Dis., New York, 126 (1957), 268-271

136. Heppner, F.:
Scapellum medicamine superatur?
in: Muskel, Psyche, Symp. Wien vom 18. und
19. Okt. 1963
hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-
Exner, Basel und New York 1964, S. 93 - 96
137. Hernández-Peon, R., J.A. Rojas-Ramirez und
J.J. O'Flaherty:
An experimental study of the anticonvulsive and
relaxant action of Valium
Int. J. Neuropharmacol. 3 (1964), 405 - 412
138. Herzog, H.:
Atmung und Emotion
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und
19. Okt. 1963
hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-
Exner, Basel und New York 1964, S. 237 - 253
139. Hift, St., K. Kryspin-Exner und W. Solams:
Meprobamat in der Psychiatrie
Wien. med. Wschr. 23 (1957), 485 - 489
140. Himwich, H. E., A. Morillo und W. G. Steiner:
Drugs affecting rhinencephalic structures
J. Neuropsychiat. 3:Suppl. 1 (1962), 15 - 26
141. Hodgkin, A. L. und R. D. Keynes:
Active transport of cations in giant axons from
Sepia and Loligo
J. Physiol., London, 128 (1955), 28 - 60
142. Hoffmeister, F.:
Spontan-EEG und motorische Reflexe des Kaninchens
unter dem Einfluß von zentralen Relaxantien und
Markotika
Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand, 148
(1964), 382 - 396

143. Hofrichter, G., A. Roesch u.a.:
Einfache Methoden zur pharmakologischen Differenzierung zentraler Muskelrelaxantia
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 17 (1967),
242 - 245
144. Hollister, L. E., W. Elkins u.a.:
Meprobamate in chronic psychiatric patients
Ann. N.Y. Acad. Sci. 67 (1957), 789 - 800
145. Hornykiewicz, O.:
Gegenwärtiger Stand der biochemisch-pharmakologischen Erforschung des extrapyramidal-motorischen Systems
Pharmacopsychiatrie 1 (1968), 6 - 17
146. Huf, E. G., F.K. Coles und L. L. Eubank:
Comparative plasma levels of mephenesin, mephensin carbamate, and methocarbamol
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y., 102 (1959),
276 f
147. Hufschmidt, H.-J. und F. Schwind:
Die Willkürkontraktion des Spastikers und ihre pharmakologische Beeinflussung
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 181 (1960), 517 - 531
148. Hufschmidt, H.-J. und W. Wappenschmidt:
Interneurone und Spastik
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 182 (1961), 278 - 287
149. Hukuhara, T.:
Der Einfluß von Transquilizern auf die elektrische Aktivität corticaler und subcorticaler Substrate der Katze
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 12 (1962),
1133 - 1143
150. Janzen, R.:
Elemente der Neurologie
Berlin, Heidelberg, New York 1969

151. Jarvik, M. E.:
Drugs used in the treatment of psychiatric disorders
in: The Pharmacological Basis of Therapeutics
hrsg. von L. S. Goodman und A. Gilman 4. Aufl.,
London und Toronto 1970, S. 151 - 203
152. Jesserer, H.:
Erfahrungen mit Carisoprodol bei Tetanie
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962), 360 f
153. Jonecko, A.:
Über die PAS-Substanz an der motorischen Endplatte und myotendinösen Junktion
Acta histochem. 36 (1970), 113 - 118
154. Jünemann, Ch. J., H.J. Krüger und H. Schwarz:
Beitrag zur klinischen Therapie mit Librium
Med. Welt 1 (1961), 1094 - 1100
155. Jung, R.:
Die Tätigkeit des Nervensystems
in: Handbuch der Inneren Medizin - Neurologie I
hrsg. von G. Bergmann, W. Frey und H. Schwiegl
Bd. V 1 - 3, 4. Aufl. Berlin, Göttingen,
Heidelberg 1953, S. 1 - 181
156. Jurna, J.:
Depression of facilitatory influences on spinal motor activity by carisoprodol
Int. J. Neuropharmacol. 4 (1965), 245 - 254
- · Kaada, B.:
Site of action of Myanesin (Mephenesin, Tolserol) in the central nervous systems
J. Neurophysiol., Springfield, 13 (1950), 89-104

158. Kaim, S. C. und J. N. Rosenstein:
Experience with chlordiazepoxide in the management of epilepsy
J. Neuropsychiat. 3 (1961), 12 - 17
159. Kamijo, K. und G.B. Koelle:
2-Amino-5-Chlorobenzoxazole (McN-485, Flexin),
a long-acting spinal cord depressant
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., N.Y., 88 (1955),
565 - 568
160. Katz, B.:
Nerv, Muskel und Synapse - Einführung in die
Elektrophysiologie
Stuttgart 1971
161. Katz, R.A., J.H. Aldes und M. Rector:
A new drug approach to muscle relaxation
J. Neuropsychiat. 3, suppl. 1 (1962), 91 - 95
162. Keller, H. und L. Vogt:
Restenilbehandlung bei vegetativen, neurotischen
und reaktiven Störungen
Dtsch.med. Wschr. 83 (1958), 1483 - 1485
163. Kerry, R. J. und F.A. Jenner:
A double blind cross over comparision of diazepam (Valium, RO-2807) with chlordiazepoxide (Librium) in the treatment of neurotic anxiety
Psychopharmacologia, Berlin, 3 (1962), 302 - 306
164. Kestler, O.:
Conservative management of "low back syndrome"
J. Amer. med. Ass. 172 (1960), 2039 - 2043
165. Kielholz, P., L. Goldber u.a.:
Straßenverkehr, Transquilizer und Alkohol
Dtsch. med. Wschr. 92 (1967), 1525 - 1531

166. Killam, E. K.:
Drug action on the brain-stem reticular formation
Pharmacol. Rev. 14 (1962), 175 - 223
167. King, E. E.:
Differential action of anesthetics and interneuron depressants upon EEG arousal and recruitment responses
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 116 (1956), 404 - 417
168. King, E. E. und K. R. Unna:
The action of mephenesin and other interneuron depressants on the brain stem
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 111 (1954), 293 - 301
169. Kinnard, W. J. und C. J. Carr:
A preliminary procedure for the evaluation of central nervous systems depressants
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 121 (1957), 354 - 361
170. Kläver, F. und K. H. Kläver:
Zur Prämedikation bei Ultrakurzsnarkosen in der zahnärztlichen Praxis
Zahnärztl. Welt 64 (1963), 483
171. Kletzkin, M. und F. M. Berger:
Effect of meprobamate on limbic system of the brain
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y., 100 (1959), 681 - 683
172. Kletzkin, M. und K. Swan:
The effects of meprobamate and phenobarbital upon cortical and subcortical responses to auditory stimulation
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 105 (1959), 35 - 39

173. Klunker, W.:
Klinische Erfahrungen mit dem Libriumanalogen
Valium in der Rheumatologie
Praxis, Bern, 52 (1963), 855 - 870
174. Klupp, H. und J. Streller:
Zur Pharmakologie eines Reflex-hemmenden Benzo-
dioxan-Derivates
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 9 (1959), 604-611
175. Koch, F. W.:
Wirbelsäulenbedingte Schmerzzustände und Einsatz
eines neuartigen Muskelrelaxans Sanoma
Landarzt, Stuttgart, 36 (1960), 988 f
176. Koechlin, B. A. und M.A. Schwartz:
The metabolic fate of chlordiazepoxide
Fed. Proc., Washington, 20 (1961), 171
177. Koelle, G. B.:
Neuromuscular blocking agents
in: The Pharmacological Basis of Therapeutics
hrsg. von L.S. Goodman und A. Gilman, 4. Aufl.,
London und Toronto 1970, S. 601 - 619
178. Kohlmann, Th. und A. Rett:
Klinische Bedeutung des pharmako-psychologischen
Experimentes bei hirngeschädigten Kindern
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und
19. Okt. 1963
hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-
Exner, Basel und New York 1964, S. 72 - 92
179. Konzett, H.:
Zur Pharmakologie zentraler Muskelrelaxantien und
Psychosedativa
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und
19. Okt. 1963
hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-
Exner, Basel und New York 1964, S. 34 - 42

180. Kornetzky, C.:
Effects of meprobamate, phenobarbital and dextro-amphetamine on reaction time and learning in man
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 123 (1958), 216 - 219
182. Krüger, P.:
Tetanus und Tonus der quergestreiften Skelettmuskeln der Wirbeltiere und Menschen
Leipzig 1952
183. Kryspin-Exner, K.:
Zur Behandlung der protrahierten Entziehungerscheinungen bei Alkoholkranken
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und 19. Oktober 1963
hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-Exner, Basel und New York, S. 319 - 325 (1964)
184. Kuschinsky, G. und H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
4. Aufl., Stuttgart 1970
185. Laepple, O. und M. Rothlin:
Kreislaufverhältnisse während der Narkoseeinleitung mit Diazepam und Thiopental vor Herzoperationen
Anaesthesist, Berlin, 19 (1970), 23 - 31
186. Landolt, A. M. und C. Sandri:
Cholinergische Synapsen im Oberschlundganglion der Waldameise
Zschr. Zellforsch., Berlin, 69 (1966), 246 - 259

17. Langrehr, D.:
Zur Physiologie des medullo-neuro-motorischen Systems unter dem Aspekt der neuromuskulären Blockade durch Relaxantien
Acta anaesth. scand. Proc. 3 (1966), 193 - 206
188. Latimer, C. M.:
The action of mephenesin upon three monosynaptic pathways of the cat
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 118 (1956), 309 - 317
189. Laurence, D. R. und R.A. Webster:
Pathologie physiology, pharmacology, and therapeutics of tetanus
Clin. Pharmacol. Ther. 4 (1963), 36 - 72
190. Lienert, G. A. und E. Grögler:
Die Mikrovibration als Korrelat der myotonolytischen Wirkung von Meprobamat und Carisoprodol
Ärztl. Forschg., Wörishofen, 15 (1961), 238-241
191. Litchfield, H. R.:
Clinical evaluation of meprobamate in disturbed and prepsychotic children
Ann. N. Y. Acad. Sci. 67 (1957), 828 - 832
192. Livingstone, S., L. Pauli und J.B. Murphy:
Ineffectiveness of chlordiazepoxide in epilepsy
J. Amer. med. Ass. 177 (1961), 243 f
193. Lloyd, D. P. C.:
The spinal mechanisms of the pyramidal system in cats
J. Neurophysiol., Springfield, 4 (1941), 525-546
194. Lloyd, D. P. C.:
Functional organisation of the spinal cord
Physiol. Rev., Washington, 24 (1944), 1 - 17

195. Lockett, M. F. und U. G. Patel:
The analgesic action of chlormezanone
J. Pharm. Pharmacol. 13 (1961), 536 - 542
196. London, I. und R.B. Poet:
Comparative plasma levels of mephenesin and its
carbamic acid ester
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y., 94 (1957), 191
197. ~~London, I. und R.B. Poet:~~
The effect of carisoprodol on the central nervous
system
Ann. N.Y. Acad. Sci. 86 (1960), 143 - 146
198. Longo, V.G.:
Effects of mephenesin on the repetitive discharge
of spinal cord interneurons
Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand, 132
(1961), 222 - 236
199. Lorenz, O.:
Zur Frage der Prämedikation in der Ambulanz bei
kieferchirurgischen Eingriffen
Zahnärztl. Welt 62 (1961), 487 f
200. Loomis, T. A. und T.C. West:
Comparative sedative effects of a barbiturate
and some tranquilizer drugs on normal subjects
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 122
(1958), 525 - 531
201. Lüttgau, H. C.:
Nervenphysiologie (einschließlich Elektrophysio-
logie des Muskels)
Fortschr. Zool. 15 (1963), 92 - 124

202. Lullies, H.:
Peripherer Nerv
in: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
hrsg. von W.D. Keidel, 2. Aufl., Stuttgart
1970, S. 316 - 349
203. Lutz, H.:
Diazepam zur Operationsvorbereitung
Anaesthesist, Berlin, 15 (1966), 42 f
204. Lynes, T. E.:
A comparative study of some interneuronal
blocking agents
Fed. Proc., Washington, 18 (1959), 417
205. Maier, H. L.:
Relaxation und Geburtsverkürzung durch Benzodia-
zepinderivate
Wien. klin. Wschr. 75 (1963), 611
206. Mallinson, F. B.:
A new synthetic curarising agent in anaesthesia
Lancet 1 (1947), 98 - 100
207. Marquis, D. G., E.L. Kelly u.a.:
Experimental studies of behavioural effects of
meprobamate on normal subjects
Ann. N.Y. Acad. Sci. 67 (1957), 701 - 711
208. Marsh, D. F.:
Comparative pharmacological activity of 2-amino-
5-chlorobenzoxazole (McN-485) and other mephe-
nesin-like agents
Fed. Proc., Washington, 14 (1955), 366
209. Mather, L.:
Myanesin
Brit. Med. J. 1 (1948), 320

210. Melander, B.:
Psychotechnische Untersuchungen an Autofahrern
unter Medikamenteneinwirkung
Münch. med. Wschr. 99 (1957), 1340 - 1342
211. Meusert, W.:
Erfahrungen mit einem neuen psychotropen Präparat
aus der Librium-Reihe (Ro 5-2807-Valium)
Med. Welt 34 (1963), 1680 - 1683
212. Millichap, J. G.:
Anticonvulsant drugs
in: Physiol. Pharmacol. Vol II
The Nervous System - Part B
Central Nervous System Drugs
hrsg. von W.S. Root und F.G. Hoffmann,
New York und London 1965, S. 97 - 173
213. Mlzcocch, F. und F. Witek:
Zum Einfluß eines Psychopharmakons auf die Atmung
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und
19. Okt. 1963
hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-
Exner, Basel und New York 1964, S. 254 - 259
214. Moll, W.:
Kompendium der Rheumatologie
Basel 1964
215. Monnier, M. und S. Graber:
Classification électrophysiologique des substances
psycholeptiques (position du chlórdiazepoxide
"Librium")
Arch. internat. pharmacodyn. thèrap., Gand 140
(1962), 206 - 216

216. Monnier, M. und P. Krupp:
Elektrophysiologische Analyse der Wirkungen
verschiedener Neuroleptica (Chlorpromazin,
Reserpin, Tofranil, Meprobamat)
Schweiz. med. Wschr. 89 (1959), 430 - 433
217. Morillo, A.:
Effects of benzodiazepines upon Amygdala and
Hippocampus of the cat
Int. J. Neuropharmacol. 1 (1962), 353 - 359
218. Morillo, A., A.M. Revzin und Th. Krause:
Physiological mechanism of action of chlordiazep-
oxide in cats
Psychopharmacologia, Berlin, 3 (1962), 386 - 394
219. Müller, H.R., M. Klingler u.a.:
Zur Behandlung des Status epilepticus mit Diaze-
pam (Valium)
Schweiz. med. Wschr. 96 (1966), 121 - 127
220. Mumenthaler, M.:
Neurologie für Ärzte und Studenten
2. Aufl., Stuttgart 1969
221. Munkelt, P., G.A. Lienert u.a.:
Geschlechtsspezifische Wirkungsunterschiede der
Kombination von Alkohol und Meprobamat auf
psychisch stabile und labile Versuchspersonen
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 12 (1962),
1059 - 1065
222. Neubauer, G. und E. Nechwatal:
Erfahrungen mit Valium in der Behandlung und
Rehabilitation von Patienten mit traumatischen
Rückenmarksläsionen
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und
19. Oktober 1963
Hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-
Exner, Basel und New York 1964, S. 112 - 115

220. Neumayr, A.:
Zur Therapie gastrointestinaler Funktionsstörungen
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und 19. Okt. 1963
hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-Exner, Basel und New York 1964, S. 199 - 202
221. Ngai, S. H., D.T.C. Tseng und S.C. Wang:
Effect of diazepam and other central nervous system depressants on spinal reflexes in cats: a study of site of action
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 153 (1966), 344 - 351
225. Nickel, E.:
Die Ultrastruktur der motorischen Endplatte
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 22 (1966), 433-442
226. Osinski, W.A.:
Treatment of anxiety states with meprobamate
Ann. N.Y. Acad. Sci. 67 (1957), 766 - 771
227. Paarmann, H.F. und W. Rheingans:
Klinische Erfahrungen bei der Behandlung spastischer Zustände der Skelettmuskulatur mit Sanoma
Med. Welt 29 (1962), 1555 - 1557
228. Parada, F. J.:
Propanidid mit Diazepam zur Einleitung der Procain- bzw. Lachgasnarkose
Anaesthesist, Berlin, 17 (1968), 267 - 269
229. Pateisky, K.:
Neurophysiologische Grundlagen der Spastizität und Rigidität
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und 19. Okt. 1963
hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-Exner, Basel und New York 1964, S. 43 - 58

230. Payne, R. W., E.J. Sorensen u.a.:
Diazepam, meprobamate, and placebo in musculoskeletal disorders
J. Amer. med. Ass. 188 (1964), 229 - 232
231. Perlstein, M. A., M. Turner und H. Elam:
Electromyographic observations in patients with tetanus: with special reference to the effect of drugs
Arch. Physic. Med. 39 (1958), 283 - 289
232. Pfeiffer, C. C., A. J. Riopelle u.a.:
Comparative study of the effect of meprobamate on the conditioned responses, on strychnine, and pentylenetetrazole thresholds, on the normal electroencephalogram, and on polysynaptic reflexes
Ann. N.Y. Acad. Sci. 67 (1957), 734 - 745
233. Plancherel, A. C. und E.C. Bonard:
Application du Valium en médecine interne
Praxis, Bern, 54 (1965), 878 - 881
234. Fletscher, A.:
Zentrale Wirkungsmechanismen von Psychopharmaka
in: Funktionsabläufe unter emotionellen Belastungen,
symp. Wien vom 24./25. Mai 1963,
hrsg. von K. Fellingner
Basel und New York 1964, S. 25 - 42
235. Pöldinger, W.:
Klinische Erfahrungen mit dem Benzodiazepinderivat Valium, einem neuen Psychopharmakon
Schweiz. med. Wschr. 93 (1963), 797 - 801
236. Pribilla, O.:
Chlordiazepoxyd-Studien zum Nachweis der Ausscheidung beim Menschen
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 14 (1964), 723-733

237. Przybyla, A. C. und S.C. Wang:
Locus of central depressant action of diazepam
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 163
(1968), 439 - 447
238. Pugh, J.I. und G.E.H. Enderby:
Hämoglobinuria after intravenous meprobamate
Lancet, New York, 2 (1947), 387 f
239. Raberding, R.D. Koch und K.H. Parnitzke:
Zur Abhängigkeit der Innervationsstille von der
Amplitude des vorausgegangenen Eigenreflexes
Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 183 (1961), 175 - 179
240. Randall, L.O., G.A. Heise u.a.:
Pharmacological and clinical studies on Valium (T.M.)
A new psychotherapeutic agent of the benzodia-
zepin class
Curr. ther. Rs. 3 (1961), 405 - 425
241. Randall, L.O., W. Schallek u.a.:
The psychosedative properties of methaminodia-
zepoxide
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 129
(1960), 163 - 171
242. Randall, L. O., W. Schallek u.a.:
Zur Pharmakologie von Valium, einem neuen Psycho-
pharmakon der Benzodiazepinreihe
Schweiz. med. Wschr. 93 (1963), 794 - 797
243. Renk, H.:
Prämedikation in der zahnärztlichen Praxis. Ver-
suche mit dem neuartigen Psychorelaxans Librium
Zahnärztl. Welt 62 (1961), 150 - 157
244. Rett, A.:
Zur Klinik und Therapie pyramidalen und extra-
pyramidalen Bewegungsstörungen
Wien. klin. Wschr. 75 (1963), 772 - 775

245. Rodríguez-Gomez, M., A. Valdes-Rodríguez und A.L. Drew:
Effect of zoxazolamine (Flexin) in treatment of spasticity
J. Amer. med. Ass. 160 (1956), 752 - 754
246. Roszkowski, A.P.:
A pharmacological comparison of therapeutically useful centrally acting skeletal muscle relaxants
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 129 (1960), 75 - 81
247. Rumpelt, H.J. und H. Schmalbruch:
Zur Morphologie der Bauelemente von Muskelspindeln bei Mensch u. Ratte
Zschr. Zellforsch., Berlin, 102 (1969), 601-630
248. de Salva, S.J., G.R. Clemens und N. Ercoli:
Pharmacological study on a new central depressant 2-hydroxy-2-phenyl-ethy carbamate
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 126 (1959), 318 - 322
249. de Salva, S. J. und N. Ercoli:
Differential action of styramate and meprobamate on spinal reflexes
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y., 101 (1959), 250 - 252
250. de Salva, S. J. und Y.T. Oester:
The effect of central depressants on certain spinal reflexes in the acute high cervical cat
Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand, 124 (1960), 255 - 261
251. Schallek, W. und A. Kuehn:
Effect of trimethadione, diphenylhydantoin, and chlordiazepoxide on afterdischarges in brain of the cat
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y., 112 (1963), 813 - 817

252. Schallek, W., F. Zabransky und A. Kuehn:
Effects of benzodiazepines on central nervous system of cat
Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand, 149
(1964), 467 - 481
253. Schatz, F. und U. Jahn:
Untersuchungen über Resorption und Metabolismus von γ -Phenylpropyl carbamat (Phenprobamat)
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 16 (1966), 866-870
254. Schläpfer, U. und M. Fumenthaler:
Klinische Prüfung der muskelrelaxierenden Wirkung von Valium "Roche" bei Spastikern
Schweiz. med. Wschr. 94 (1964), 1425 - 1431
255. Scatesinger, E.B. und A.L. Drew und B. Wood:
Clinical studies in the use of myanesin
Amer. J. Med. 4 (1948), 365 - 372
256. Schmidt, R.F., M.W. Vogel und M. Zimmermann:
Die Wirkung von Diazepam auf die präsynaptische Hemmung und anderer Rückenmarksreflexe
Naunyn Schmiedebergs Arch. exper. Path. 258
(1967), 69 - 82
257. Schneider, J. A. und A.E. Earl:
Effect of o-methoxyphenyl-glycerolether (Resyl) on spinal reflex arcs
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y., 85 (1954), 323 - 326
258. Schneider, K.:
Einführung in die Physiologie des Menschen
15. Aufl., Berlin, Heidelberg, New York 1966
259. Schüle, H.:
Elektromyographische Untersuchungen über die Wirkung von Lyotonolytica auf die Raummuskulatur
Dtscn. zannkrztl. Zschr. 19 (1964), 495 - 500

260. Schwartz, M.A., B.A. Koechlin u.a.:
Metabolism of diazepam in rat, dog, and man
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 149
(1965), 423 - 435
261. Scotti de Carolis, A. und V.G. Longo:
Studies on the anticonvulsant properties of
some benzodiazepines (chlordiazepoxide, diazepam,
oxazepam)
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 17 (1967), 1580-1582
262. Selling, L.S.:
Clinical study of a new tranquilizing drug. Use
of Miltown (2-methyl-2-n-propyl-1,3-propane-
diol dicarbamate)
J. Amer. med. Ass. 157 (1955), 1594 - 1596
263. Sigel, K.:
Untersuchungen über die Anwendung von Meprobamat
in der Geburtshilfe
Landarzt, Stuttgart, 39 (1963), 249 - 251
264. Sluga-Gasser, E., H.P. Heves und K. Berger:
Zum Problem der konservativen Therapie bei patho-
logischen Muskelspannungsverhältnissen
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und
19. Okt. 1963
hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-
Exner,
Basel und New York 1964, S. 119 - 128
265. Smith, C.M.:
Relaxants of skeletal muscle
in: Physiol. Pharmacol. Vol. II
The Nervous System - Part B
Central Nervous System Drugs
hrsg. von W.S. Root und F. G. Hoffmann,
New York und London 1965, S. 2 - 96
266. Smith, R.T.:
The use of meprobamate and other muscle relaxants
in muscle spasm due to rheumatic conditions
Ann. N.Y. Acad. Sci. 67 (1957), 839 - 852

267. Smith, R.T., K.M. Kron u.a.:
Zoxazolamine (Flexin) in rheumatic disease.
Preliminary report
J. Amer. med. Ass. 160 (1956), 745 - 748
268. Sollberg, G.:
Beitrag zur medikamentösen Beeinflussung der
Spastizität
Med. Welt 43 (1960), 2277 - 2279
- Spears, C.E. und W.M. Phelps:
Preliminary trial of a new muscle relaxant n-
isopropyl-2-methyl-2-propyl-1,3-propanediol-
dicarbamate (Soma) in outpatient children with
cerebral palsy
Arch. Pediat. 76 (1959), 287 - 292
270. Spiegelberg, U.:
Therapie mit Psychopharmaka bei Funktionsstörungen
der Verdauungsorgane
Hippokrates, Stuttgart, 37 (1966), 216 - 227
- Stämpfli, R.:
Bau und Funktion isolierter markhaltiger Nerven-
fasern
Erg. Physiol. 47 (1952), 70 - 165
272. Stämpfli, R.:
Allgemeine Erregungsphysiologie der Nervenzellmem-
bran
in: Physiologie des Menschen - Allgemeine Neuro-
physiologie Bd. 10
hrsg. von O.H. Gauer, K. Kramer und R. Jung
München, Berlin, Wien 1971, S. 33 - 70
- Steen, S.W. und L.R. Martinez:
Some pharmacologic effects of intravenous chlor-
diazepoxide
Clin. Pharmacol. Ther. 5 (1964), 44 - 48

274. Steiger, U.:
Über den Feinbau des Neuropils im Corpus pedunculatum der Waldameise (elektronenoptische Untersuchungen)
Zschr. Zellforsch., Berlin 81 (1967), 511-536
275. Steinbach, R.:
Die Myotonolyse mit Paraflex bei muskulären Hypertonus
Therapiewoche 11 (1961), 874 f
276. Steinbrecher, W.:
Die Wirkung von Muskelrelaxantien bei zerebraler und spinaler Spastik
Dtsch. med. Wschr. 84 (1959), 2295 - 2298
277. Stephen, C.R. und J. Chandy:
Clinical and experimental studies with Myanesin (a preliminary report)
Canad. Med. Ass. J. 57 (1947), 463 - 468
278. Sternbach, L.H., L.O. Randall und S.R. Gustafson:
1,4-benzodiazepines (chlordiazepoxide and related compounds)
in: Psychopharmacological Agents Bd. 1
hrsg. von M. Gordon, New York und London 1964,
S. 137 - 224
279. Sternbach, L.H. und E. Reeder:
Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. II. The rearrangement of 6-chloro-2-chlormethyl-4-phenyl-quinazoline 3-oxide into 2-amino derivatives of 7-chloro-5-phenyl-3h-1,4-benzodiazepine 4-oxide
J. organ. Chem. 26 (1961), 1111-1118
280. Sternbach, L. H. und E. Reeder:
Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. IV. Transformation of 7-chloro-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-oxide
J. organ. Chem. 26 (1961), 4936 - 4941

281. Stille, G.:
Zentrale Muskelrelaxantien - 1. Mitteilung
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 12 (1962),
340 - 347
282. Stille, G., Th. Wagner-Jauregg und M. Häring:
Zentrale Muskelrelaxantien - 2. Mitteilung:
Phenylcarbamate
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 13 (1963),
856 - 859
283. Stöhr, P., W. von Möllendorf und K. Goerttler:
Lehrbuch der Histologie
29. Aufl., Stuttgart 1963
284. Stovner, I. und R. Endresen:
Diazepam as an Induction Agent
Anaesthesist, Berlin, 18 (1969), 242 f
285. Struppler, A.:
Spastik - ein gestörter biologischer Regelvorgang
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 180 (1960), 172 - 175
286. Struppler, A., E. Struppler und R.S. Schwab:
Neurophysiologische Befunde beim extrapyrami-
dalen Rigor
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 181 (1960), 280 - 291
287. Summer, K.:
Die muskelrelaxierende Wirkung von Valium
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und
19. Okt. 1963
Hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-
Exner, Basel und New York 1964, S. 139 - 141

288. Surber, W., T. Wagner-Jauregg und M. Häring:
γ-Phenylpropylcarbamat, eine neue Substanz
mit muskelrelaxierenden Eigenschaften
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 9 (1959),
143 - 146
289. Swinyard, E.A., W.C. Brown und L.S. Goodman:
Comparative essays of antiepileptic drugs in
mice and rats
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 106
(1952), 319 - 330
290. Swinyard, E.A. und A.W. Castellion:
Anticonvulsant properties of some benzodiazepines
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 151
(1966), 369 - 375
291. Takagi, H. und T. Ban:
The effect of psychotropic drugs on the limbic
system of the cat
Jap. J. Pharmacol. 10 (1960), 7 - 14
292. Tauber, C.G.:
Librium, ein neues psychotropes Pharmakon. Erste
Erfahrungen in Klinik und ambulanter Praxis
Schweiz. med. Wschr. 90 (1960), 1065 - 1070
293. Taugner, R. und W. Culp:
Über die Wirkung von Nikotin auf das Rückenmark
der Katze. Einflüsse von Nikotin auf Patellar-
sehne-, Flexor- und Extensorreflex vor und nach
Zufuhr von Interneuronengiften
Naunyn Schmiedebergs Arch. exper. Path. 220
(1953), 423 - 432
294. Taverner, D.:
The action of alpha-beta-dihydroxy-gamma-(2-methyl-
phenoxy)-propane (Myanesin) on the spinal cord
of the cat
Brit. J. Pharmacol. 7 (1952), 655 - 664
295. Tchicaloff, M.:
Neue Wege der Anfallbehandlung bei Epilepsie
Münch. med. Wschr. 45 (1965), 2249 - 2252

296. Tedeschi, R.E., D.H. Tedeschi u.a.:
Effects of various centrally acting drugs on
fighting behaviour of mice
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 125
(1959), 28 - 34
297. Thesleff, S.:
The physiology of neuromuscular transmission
Bull. Schweiz. Acad. med. Wiss. 22 (1966), 443-449
298. Thom, H.:
Ergebnisse vergleichender Prüfungen neuartiger
Myotonolytica bei der Behandlung der infantilen
Zerebralparese
Med. Welt 8 (1960), 432 - 436
299. Thomas, B.G.H., J.W. Poutsika u.a.:
Toxicity and load level studies on 3-(o-toloxyl)-
-amyl carbamate (Tolseral carbamate)
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 110
(1954), 48
300. Tobin, J.M. und N.D.C. Lewis:
New psychotherapeutic agent, chlordiazepoxide -
Use in Treatment of anxiety states and related
symptoms
J. Amer. med. Ass. 174 (1960), 1242 - 1249
301. Toman, J. E. P., W.H. Evans u.a.:
Effects of parpanit, Myanesin, and benzimidazole
on properties of frog nerve
Fed. Proc., Washington, 9 (1950), 321
302. Torrey, J.:
Cave Meprobamate und Alkoholgenuss
Münch. med. Wschr. 103 (1961), 896
303. Torrens, J.A., P.M. Edwards und M.W.W. Wood:
Myanesin in tetanus
Lancet 2 (1948), 807 - 809

304. Truitt, E.B. und J.K. Little:
A pharmacological comparison of methocarbamol (AHR-85), the monocarbamate of 3-(o-methoxyphenoxy)-1,2-propanediol with chemically related interneuronal depressant drugs
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 122 (1957), 239 - 246
305. Tschabitscher, H. und H. Czerwenka-Wenkstetten:
Affekt und Muskelspannung
in: Muskel und Psyche, Symp. Wien vom 18. und 19. Okt. 1963
hrsg. von H. Hoff, H. Tschabitscher und K. Kryspin-Exner, Basel und New York 1964, S. 59 - 73
306. le Vann, F.A.:
Chlordiazepoxide, a transquillizer with anticonvulsant properties
Canad. med. Ass. J. 86 (1962), 123 - 125
307. Voelkel, A.:
Erfahrungen mit Librium bei psychomotorischen Unruhe- und Angstzuständen
Med. exp., Basel, 2 (1960), 170 - 174
308. Vogt, U.:
Zur konservativen Behandlung spastischer Lähmungen
Med. Klin. 55 (1960), 501 - 503
309. Waldeyer, A.:
Anatomie des Menschen
Bd. 1, 5. Aufl. Berlin 1967
310. Wandrey, D. und V. Leutner:
Neuro-Psychopharmaka in Klinik und Praxis
2. Aufl. Stuttgart 1967
311. Watzka, M.:
Kurzlehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen
2. Aufl. Stuttgart 1962

312. Weber, H.H. und H. Portzehl:
Kontraktion, ATP-Cyclus und fibrilläre Proteine
des Muskels
Ergebn. Physiol. 47 (1952), 369 - 468
313. Wiesendanger, M. und R. Tarnecki:
Die Rolle des pyramidalen Systems bei der senso-
motorischen Integration
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 22 (1966), 306-328
314. Wiklund, P.:
Meprobamat zur Prämedikation in der anaesthesiologischen
Praxis
Anaesthesist, Berlin, 6 (1957), 207 - 209
315. Wilson, V.J.:
Action of meprobamate on spinal monosynaptic
reflexes and on inhibitory pathways
J. Gen. Physiol., Baltimore, 42 (1958), 29 - 37
316. Wilson, V.J. und W.H. Talbot:
Differential effect of meprobamate on recurrent
facilitation and inhibition
J. Gen. Physiol., Baltimore, 43 (1960), 495 - 502
317. Winfield, D.L. und G.H. Aivazian:
Librium therapy and electroencephalographic
correlates
J. Nerv. Ment. Dis., New York, 133 (1961), 240-246
318. Witkin, L.B. und P. Spitaletta:
Differential sensitivity of the flexor reflex
to centrally acting muscle relaxants
Toxicol. appl. Pharmacol. 2 (1960), 151 - 155
319. Witkin, L.B., P. Spitaletta u.a.:
Some neuropharmacologic effects of four
mephenesin-like agents in mice
Toxicol. appl. Pharmacol. 2 (1960), 264 - 269

320. Witkin, L.B., P. Spitaletta und A.J. Plummer:
Effects of some central depressants on two
simple reflexes in ten mouse
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 126
(1959), 330 - 333
321. Wright, E.B.:
Effect of mephenesin and other 'depressants'
on spinal cord transmission in frog and cat
Amer. J. Physiol. 179 (1954), 390 - 401
322. Wylie, W.D. und H.C. Churchill-Davidson:
A practice of anaesthesia
2. Aufl. London 1966
323. Yen, C.Y., R.L. Stanger und N. Millman:
Ataractic suppression of isolated-induced
aggressive behaviour
Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand, 123
(1959), 179 - 185
324. Zbinden, G., R.E. Bagdon u.a.:
Experimental and clinical toxicology of chlor-
diazepoxide (Librium)
Toxicol. appl. Pharmacol. 3 (1961), 619 - 637
325. Zbinden, G. und L.O. Randall:
Pharmacology of benzodiazepines: laboratory and
clinical correlations
Adv. Pharmacol 5 (1967), 213 - 291
326. Zervopoulos, G. und G. Michailides:
Die therapeutische Wirkung des 2-(-Methoxypropyl-
aminomethyl)-1,4-benzodioxan-HCl auf die pyrami-
dale Spastik
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 12 (1962), 161-164
327. Zirkle, G.A., O.B. Atee u.a.:
Meprobamate and small amounts of alcohol: effects
of human ability, coordination, and judgement
J. Amer. med. Ass. 173 (1960), 1823 - 1825
328. Wissen-schaftlicher Dienst, Hoffmann-La Roche:
Valium Roche als Muskelrelaxans

Lebenslauf

Am 28. Dezember 1944 wurde ich als Sohn des damaligen Oberfeldmeisters Hans Gerhard Alfred Speckmann und seiner Ehefrau Erna Annemarie, geborene Thiele, in Mittweida / Sachsen geboren. Im Juli 1946 siedelten wir nach Oldenburg über, wo ich die Volks- und Oberschule besuchte und am 13. Februar 1964 mein Abitur ablegte. Vom 1. April 1964 bis zum 31. März 1966 leistete ich meinen Wehrdienst ab und wurde als Leutnant der Reserve entlassen.

Am 2. Mai 1966 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz, bestand am 18. April 1967 das Vorphysikum und belegte seit dem 2. Mai 1967 zusätzlich das Fach Zahnmedizin. Nach 5 Semestern beendete ich das vorklinische Studium am 9. Oktober 1968 mit dem Physikum für Medizin und Zahnmedizin. Danach studierte ich Zahnmedizin weiter und konnte am 2. Juli 1971 mein Studium mit der zahnärztlichen Prüfung vor dem Prüfungsausschuß in Mainz abschließen. Seit dem 1. Januar 1972 arbeite ich als Assistent in einer zahnärztlichen Praxis in Oldenburg.

Ich bin seit dem 31. Juli 1970 mit Hildburg Nürnberg verheiratet und habe eine Tochter.

Anschrift: Jörg Speckmann
 29 Oldenburg
 Tannenkampstr. 13

Herrn Chefarzt Dr. R. D r o h möchte ich
für die freundliche Überlassung des Themas
sowie für seine Bemühungen bei der Durch-
sicht der Arbeit recht herzlich danken.

